

Die Beeinflußung der Säureverhältnisse des Magens durch Operation und Anaesthetie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
MARLIS ELLGER
aus Berlin

1967

Mainz 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554814_0003

Die Beeinflußung der Säureverhältnisse des Magens durch Operation und Anaesthesie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
MARLIS ELLGER
aus Berlin

Mainz 1966

Die Beeinflussung der Säureverhältnisse des Magens durch Operation und Anästhesie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz



Dekan:

Prof. Dr. L. Diethelm

Referent: .

Prof. Dr. R. Frey

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juni 1967

MARLIS ELLGER
aus Berlin

Die Beeinflussung der Säureverhältnisse des Magens
durch Operation und Anaesthetie

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	1
II. Allgemeine Theorien zur Entstehung von "essentiellen" Magenfunktionsstörungen	3
III. Theorien zur Entstehung von stress- bzw. operationsbedingten Magenschleimhautver- änderungen	4
1. Allgemeine Ursachen der Irritation der Magenschleimhaut	4
2. Hormonale Theorie	7
3. Neurogene und neurale Theorie	10
4. Auslösende Ursachen im Rahmen von Anaesthetie und Operation	15
IV. Mechanismus der Magensäurebildung	21
1. Aufgabe der Magensäure	21
2. Entstehung der Magensäure	22
3. Theorien zum Beweis der Aggressivität	27
V. Klinisches Bild	29
VI. Pathologisch-anatomisches Bild	31
VII. Eigene Untersuchungen	33
1. Patientengut und Versuchsanordnung	33
2. Methodik	37
a) Labor	37
b) Angewandte statistische Methoden	38
3. Ergebnisse	43
VIII. Diskussion und Beobachtungen	58
IX. Zusammenfassung	69
X. Literaturverzeichnis	71
XI. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	81

Lebenslauf

I. Einleitung und Fragestellung

Nach verschiedenartigen operativen Eingriffen beobachtet man in einigen Fällen das plötzliche Auftreten von Magenschleimhautblutungen und -ulcera, die mitunter bis zur Perforation führen und damit von weittragender Folge sind als die ursprüngliche Krankheit. Diese gefürchtete Komplikation bedeutet für den betroffenen Patienten in jedem Fall eine schwere zusätzliche Belastung.

BILLROTH schilderte zuerst 1867 eine Blutung aus dem Magen nach der Entfernung einer substernalen Struma. EISELSBERG beschrieb 1899 Magenerosionen und -blutungen, die sich bei 8 Patienten postoperativ eingestellt hatten. CUSHING (1932) sah dieses Phänomen als eine Folge von Erkrankungen des ZNS bzw. von intracraniellen Eingriffen. HERBUT berichtete 1945 von 5 Fällen, bei denen nach ileocecaler Resektion, Pneumonektomie, Thorakotomie, Laminektomie und Peritoneoskopie Ulcera aufgetreten waren. Auch GOLDFARB und SALTZSTEIN beobachteten an 7 Patienten nach verschiedenen operativen Eingriffen, u.a. aus der Urologie und Bauchchirurgie, akute Magen-Darm-Geschwüre.

In neuerer Zeit mehren sich weiterhin die Publikationen über diese "zweite Krankheit", wie sie RÜSSE nannte. Das ist einmal bedingt durch die Ausdehnung der

Operationsmöglichkeiten vor allem auch in der Thoraxchirurgie, zum anderen dadurch, daß man dieser postoperativen Komplikation mehr Aufmerksamkeit zuwendet und ihrer gewärtig ist.

GILBERT und MORROW berichteten von gastrointestinalen Blutungen bei 4 Kindern nach cardiovasculären Eingriffen. Auch KONRAD und WEDELL legten den Schwerpunkt auf intra-thorakale Operationen. Sie stellten bei 2,8 % der Operierten akute Erosionen im Magen- und Duodenalbereich unmittelbar nach dem Eingriff fest.

ROTTHOFF et al. konstatierten eine Hypersekretion während der Narkose und zu 80 % eine postoperative Gastritis. Trotz vieler diskutierter Hypothesen neigt man heute wieder zu der Ansicht, daß die Magensäure ein ausschlaggebendes Glied in der Kette der Faktoren ist, die zu einer Läsion der Magen- und Duodenal-Schleimhaut führen, und man erkennt damit die peptische Theorie BÜCHNERS an.

Nach dieser Forderung interessierte es im Rahmen der vorliegenden Arbeit, ob Narkose und Operation ein Säuremilieu im Magen zu schaffen vermögen, das die Entstehung von Erosionen und Ulcera begünstigen könnte. Um dieser Frage nachzugehen, wurden an Patienten Messungen der freien Säure, der Gesamtsäure und des p_H -Wertes vor, während und nach der Operation durchgeführt.

II. Allgemeine Theorien zur Entstehung der "essentiellen" Magenfunktionsstörungen

Im Laufe der Zeit sind mannigfache Überlegungen über die Entstehung der lokalen Magenschleimhautveränderungen angestellt worden.

GÜNSBERG prägte 1852 den Begriff des peptischen Geschwürs, das unter der unmittelbaren Einwirkung des Magensaftes auf die Schleimhaut (durch Übererregung des Nervus vagus) entstehen soll.

Ein Jahr später (1853) stellte VIRCHOW die anatomische Gefäßtheorie auf. Eine mangelhafte Durchblutung wird nach seiner Vorstellung einmal durch Thrombose oder Embolie der Magenwandarterie hervorgerufen. Dadurch soll das Bild eines Infarktes entstehen und die in ihrer Vitalität herabgesetzte Schleimhaut in dem Infarktbezirk der Andauung des Magensaftes ausgesetzt sein. Zum anderen machte VIRCHOW lokale Durchblutungsstörungen der Magenwand bei venöser Stauung verantwortlich für die Schädigung der Magenschleimhaut, wie sie sich etwa bei Rechtsherzinsuffizienz und Stauung im Pfortaderkreislauf entwickelt.

v. BERGMANN begründete 1913 die funktionelle Gefäßtheorie, die die Durchblutungsstörungen auf nervöse Spasmen der Begleitmuskelfasern der Gefäße und der glatten Magenwandmuskulatur zurückführt.

III. Theorien zur Entstehung von stress- bzw. operationsbedingten Magenschleimhautveränderungen

1. Allgemeine Ursachen der Irritation der Magenschleimhaut

Bei den Bemühungen, die Entstehung von Erosionen, Blutungen und Ulcera im Magen und Duodenum ätiologisch zu klären, hat man verschiedenartige Einwirkungen auf den Organismus gefunden, die sich in Affektionen der Schleimhaut des oberen Verdauungstraktes manifestieren. So ist es in Tierversuchen gelungen, durch Röntgenstrahlen, intensive Sonnenbestrahlung, Hitze und Kälte Schleimhauterosionen und -ulcera zu erzeugen. Ebenso bewirkten Geräusche und Lichtreiz diesen Effekt (GRIFFIN et al.).

Beim Menschen ist inzwischen eine große Anzahl von Ursachen bekannt geworden, die pathologische Magenschleimhautveränderungen hervorrufen kann.

Zentrale:

CUSHING deckte den Zusammenhang dieser gastro-duodenalen Komplikation mit Operationen und Verletzungen im Bereich des ZNS auf. Damit geht die neurogene Theorie auf seine Beobachtungen zurück.

Auch nach Erkrankungen von inkretorischen Drüsen soll es zu Magen-Darm-Blutungen gekommen sein. Diesbezügliche

Beobachtungen liegen z.B. bei Geschwülsten der Hypophyse und beim Kraniopharyngeom vor.

Segmentale:

Ferner wurden Fälle beschrieben, die im Verlauf von Poliomyelitiden und partiellen Rückenmarksschädigungen auftraten (BISCHOF, GRIFFIN, GOLDFARB und SALTZSTEIN).

Periphere:

CURLING wies zuerst auf den Zusammenhang zwischen Verbrennungen und akut auftretenden Magenulcera hin.

FRIESEN erhärtete den Befund an Hunden mit ausgedehnten oberflächlichen Verbrennungen. Nach WOLDMAN und FLETCHER et al. nehmen Noxen dieser Art auch heute noch den ersten Platz in der Reihe der auslösenden Faktoren ein.

Nach stumpfen Bauchtraumen konnten ebenfalls Magengeschwüre diagnostiziert werden. Man bezog dieses Ereignis auf eine Irritation des Ganglion coeliacum, analog dem Effekt des Goltz'schen Klopfversuches. GIESELER nannte als Glieder der dadurch ausgelösten Kettenreaktion: Gefäßdilataion, Permeabilitätsstörungen, Ödem, hämorrhagische Infarzierung.

Bei Knochenbrüchen wurde gleichfalls ein ursächlicher Zusammenhang gesehen (WANGENSTEEN 1945): eine Fettembolie kann sich demnach in den Gefäßen der Magenwände ebenso bilden wie im Gehirn und durch die ver-

minderte Blutversorgung in diesem Bereich zu Nekrosen und Ulcera führen.

Nach SELYE (1951) sind fulminant verlaufende Infektionen und Intoxikationen imstande, dieses Geschehen auszulösen.

2. Hormonale Theorie

Bei den Nachforschungen, die Pathogenese der akut auftretenden Magen-Darm-Blutungen zu erhellen, haben sich in neuerer Zeit im wesentlichen zwei Theorien für einen der Säuresekretion übergeordneten Mechanismus herauskristallisiert. Nach beidseitiger Adrenalektomie und Vagotomie bei Affen war eine Reaktion der Magensäure nach Reizung des Hypothalamus nicht mehr auslösbar. Damit suchte FRENCH zu beweisen, daß die Magensaftproduktion über einen der beiden Mechanismen verläuft.

Es häufen sich die Stimmen, die für die Entstehung des Stress-Ulcus den hormonalen Weg fordern. (Hypothalamus als Sitz der vegetativen Zentren, Hypophyse, NNR.) Sie stützen sich bei ihrer Annahme auf die Tatsache, daß nach langfristiger ACTH-Gabe oder Cortison-Behandlung Magen- und Duodenal-Ulcera exacerbieren oder neu entstehen (AAGAARD, GRAY et al. 1951). Auch nach Vagotomie und Ausschaltung des Antrums konnten Geschwüre durch Cortison-Gaben erzeugt werden, wobei gleichzeitig ein Sekretionsanstieg von HCl und Pepsin beobachtet wurde. Es handelt sich demnach um einen vagusunabhängigen Vorgang (GRAY et al. 1953; ZUBIRAN et al.). Gaben von ACTH bei adrenaletomierten Affen hatten keinen Einfluß auf die Magensäure, während die

Applikation von Cortison mit einem Aciditätsanstieg - auch nach Ausschaltung der Nervi vagi - beantwortet wurde (FRENCH).

Die nach Applikation von NNR-Hormonen erhöhte Uropepsinausscheidung im Harn, die nach WESTPHAL u. LÜDERITZ, JANOWITZ u. HOLLANDER, GRAY proportional der Pepsinproduktion im Magen ist, wird als Beweis für eine gesteigerte Aktivität der säuresezernierenden Zellen im Magen angesehen. HIRSCHOWITZ wandte dagegen ein, daß die vermehrte Uropepsinausscheidung kein beweisender Gesichtspunkt sei, da eine veränderte Nieren-Clearance ebenfalls zu diesem Effekt führen würde. Um diese These zu stützen, müßte auch ein erhöhter Blutspiegel an Pepsinogen nachgewiesen werden, was nach KONRAD und WEDELL bisher noch nicht gelungen ist.

ZUBIRAN und ZICHAN et al. und GRAY (1953) nahmen an, daß die Substanzen der NNR direkt bei den Drüsenzellen angreifen. Den Nachweis erbrachten sie durch den Gehalt des Magensaftes an 17-Ketosteroiden und 11-17-Oxysteroiden. Auch nach parenteral verabreichten Glucocorticoiden ließen sie sich nachweisen. SELYE bezeichnete das Erscheinen dieser Produkte im Magensaft als unspezifisch.

In Tierversuchen konnte man beobachten, daß Reizung des vorderen Hypothalamus eine Säuresekretion hervorruft, die durch Vagotomie unterbunden werden kann.

Wird der hintere Hypothalamus stimuliert, so scheint die Sekretion über den hormonalen Weg via Hypophyse und Nebennierenrinde in Gang zu kommen. Die Sekretion tritt in diesem Fall verzögert auf und bleibt nach Adrenalektomie aus, nicht aber nach Vagotomie (FRENCH).

3. Neurogène bzw. neurale Theorie

Die neurogene Theorie geht auf CUSHING zurück. 3 Patienten, denen erfolgreich ein Hirntumor entfernt worden war, verstarben nach seiner Beschreibung an Blutungen im Bereich des oberen Verdauungstraktes. Bei weiteren 8 Patienten beobachtete er nach intracraniellen Operationen die gleiche Komplikation.

Seitdem sind die intestinalen Störungen nicht nur nach operativen Eingriffen und Traumen, sondern auch z.B. nach starken Druckschwankungen innerhalb des Liquorsystems beschrieben worden. Bisher konnte jedoch keine Prädilektionsstelle des Gehirns - einschließlich der Hirnhäute - gesichert werden, da Reizungen nahezu aller Bezirke zu Magenschleimhauterosionen und -ulcera führen können (REITTER). Dennoch scheint der Hypothalamus eine besondere Stellung einzunehmen, da nach seiner Stimulation im Tierexperiment am sichersten Blutungen im oberen Verdauungstrakt hervorgerufen wurden (BISCHOF).

BODECHTEL wies darauf hin, daß bei Hirnverletzten keine Häufung dieser Komplikation gefunden wurde.

Mc DONNEL et al. stellten ein Sektionsgut zusammen, bei dem auf 243 postoperativ verstorbenen Patienten mit verschiedener Todesursache (außer ZNS) in 3,24 % Ulcerationen fielen; dieser pathologische Befund zeigte

sich von 179 Todesfällen mit intracranieller Schädigung in 2,79 %.

Nachdem bei adrenalectomierten Tieren weiterhin Ulcera erzeugt werden konnten (GRIFFIN et al., SELYE), wurde der Rolle des Parasympathicus bei dem Geschehen wieder mehr Aufmerksamkeit zugewendet. Durch den Vagus wird die Basalsekretion gesteigert und die Motilität der Magenwandmuskulatur erhöht. Durch einen Hypertonus seiner Nervenfasern, entweder endogen wie bei nervös stigmatisierten Personen, oder exogen durch unmittelbare Einwirkung auf den Hypothalamus oder den Vagus selbst im Thorax- oder Oberbauchbereich, steigt besonders die HCl-Produktion der Belegzellen an. Eine vagoton bedingte Hypermotilität der Magenwandmuskulatur kann nach Auffassung von STONE zu sekundären Durchblutungsstörungen führen, die eine Nekrose in dem Bereich zur Folge haben.

Vagotomie führt zur Ausheilung besonders von Duodenalgeschwüren. Eine herabgesetzte Acidität des Magensaftes wurde dabei beobachtet. Mißerfolgen nach der Ausschaltung des Vagus begegneten DRAGSTEDT (1954) und GRIFFIN et al. mit der Forderung, eine zusätzliche Gastroenterostomie durchzuführen, da der herabgesetzte Magen-tonus eine Stagnation des Inhaltes unterhält. Diese regt unter Umständen zu vermehrter Säurebildung an, wobei eine ausreichende Neutralisation durch Speisen

und Mucin nicht mehr gewährleistet wird. Diese Umstände, die auch postoperativ gelten, begünstigen eine Schädigung der Schleimhaut.

Die gleiche Gefahr liegt bei postoperativen Motilitätsstörungen, die in extremen Fällen das Bild einer Magendilatation bieten.

Im Tierexperiment erzeugte WACHSMUTH durch Gaben von Acetylcholin in der Submucosa und Mucosa des Magens und Dünndarms multiple hyperämische Bezirke.

Das Abhängigkeitsverhältnis Vagus - Sympathicus, in ihrem Zusammenspiel einer Zügelwirkung vergleichbar, wird noch durch die Tatsache in ein anderes Licht gerückt, daß die Vagusfasern auch Elemente des sympathischen Nervensystems mit sich führen.

FLETCHER gab an, daß unter bestimmten Bedingungen auch der Sympathicus eine örtlich begrenzte Ischämie der Magen- und Duodenal-Schleimhaut herbeiführen kann, die der Entwicklung eines Ulcus Vorschub leistet.

STONE erörterte bei der Genese der Magenulcera vaso-konstriktorische Impulse des Sympathicus, die zur umschriebenen Mangeldurchblutung führen können.

WACHSMUTH beobachtete an Kaninchen, denen Pervitin verabreicht worden war, eine Hyperämie in der Submucosa und Mucosa des Magens und Dünndarms und Blutungen (Pervitin = sympathikomimetisches und zentralerregendes

Mittel). Die mit Histamin behandelten Tiere wiesen ebenfalls eine Weitstellung der Gefäße dieses Gebietes auf, die auch durch Vagotomie erzeugt werden konnte. Der Autor führte diesen Effekt auf einen dominierenden Sympathicotonus zurück.

Punktförmige Blutungen konnten auch nach faradayscher Reizung des Ganglion coeliacum erzielt werden.

STURM berichtete von Ulcera im atonischen Magen. Den fehlenden Tonus der Magenwandmuskulatur und den infolge einer Vasokonstriktion ischämisch erscheinenden Ulcergrund führte er auf ein Überwiegen des Sympathicus zurück, das auch nur in umschriebenen Bezirken wirksam werden kann. Dieser Auffassung schloß sich auch FLETCHER an.

KILLIAN und WEESE betonten, daß niemals die einseitige Insuffizienz von Vagus oder Sympathicus zu einer akuten Atonie führen würde, sondern daß immer eine Dysregulation beider Anteile Schuld daran trüge.

Schließlich sei noch an die Funktion des Antrums erinnert, das bezüglich der Sekretion eine autonome Stellung einnimmt. Als inkretorische Leistung sondert es das Gastrin ab, das über den Blutweg die Säureproduktion in Gang zu bringen vermag. Am isolierten Antrum konnte man nachweisen, daß dieser Vorgang vagusunabhängig verläuft. DRAGSTEDT (1954) schilderte Versuche, in denen

Antrumschleimhaut in das Colon von Hunden verpflanzt wurde. Die Sekretion von Säure hielt unvermindert an und erzeugte Ulcera im Magen.

4. Auslösende Ursachen im Rahmen von Anaesthesie und Operation

Besondere Beachtung schenkt man seit langem den Magen-Darm-Blutungen, die nach peripheren Operationen auftreten. Einen breiten Raum nehmen die Veröffentlichungen über dieses sekundäre Krankheitsbild nach Thoraxeingriffen ein (KONRAD, GILBERT). Die Bedeutung der Bauchoperationen für die akut auftretenden gastro-duodenalen Blutungen ist ebenfalls im Schrifttum durch zahlreiche Beobachtungen belegt worden (GIESELER, BISCHOF). Es ist nicht leicht, aus dem komplexen Vorgang der Operation einzelne Faktoren zu isolieren, die für das Zustandekommen der pathologischen Veränderungen im oberen Verdauungstrakt verantwortlich gemacht werden können. Nach SELYE kann man die Operation in ihrer Summation von endogenen und exogenen Belastungen als Stress bezeichnen. Wie wenig man aber das Ausmaß des Stress auf das einzelne Individuum erfassen kann, macht bereits die psychische Belastung der Patienten vor der Operation deutlich.

Anaesthesie

Selbst meßbare Werte, wie Prämedikation und im gewissen Grade auch die Narkose, sind in ihrer Wirkung auf den einzelnen Menschen kaum abzuschätzen. Hinzu kommt der Umstand, daß bisher nur spärlich Untersuchungen

Über die Wirkung von Narkotika auf die Magensäureproduktion vorliegen.

Es sei kurz auf einige Pharmaka eingegangen, die routinemäßig bei der Prämedikation und Narkose Verwendung finden, soweit sie im Rahmen des vorliegenden Themas interessieren.

Atropin: Die Verabreichung von Atropin vor der Operation erfolgt im Hinblick auf seine anticholinergische Wirkung. Es reduziert die Schweiß-, Schleim- und Speichelsekretion. Die Magensaftproduktion wird ebenfalls vermindert. Die Konzentration der Magensäure bleibt dagegen unbeeinflusst; es kann sogar eine Aciditätssteigerung auftreten (KUSCHINSKY, MÖLLER).

Pethidin: (Dolantin): Dolantin bewirkt eine Tonuserhöhung der glatten Muskulatur des Intestinaltraktes. Über eine Histaminfreisetzung kommt es zu einer Motilitätssteigerung und zu vermehrter Säurebildung im Magen (GOODMAN und GILMAN).

Promethazin (Atosil): Dem Atosil wird eine allgemein vegetativ dämpfende Wirkung zugeschrieben (sowohl vagolytisch als auch sympathikolytisch). Neben seinen histamininhibitorischen bzw. antiallergischen Eigenschaften werden unter seiner Applikation Abdichtung der Kapillaren und verminderte Sekretion beobachtet.

Thiopental (Trapanal): Merendino berichtete anhand von Versuchen, daß unter Phenobarbital die Magensäureproduktion beim Menschen eingeschränkt ist, während beim Natrium-Salz des Phenobarbitals dieser Effekt nicht eintritt.

Interessante Untersuchungen liegen von ZAVIDSKAJA vor. Er löste bei Ratten durch zeitweiliges Abklemmen des Duodenalgebietes eine Reizung aus. Nach elektrischer Reizung dieser Region stellte er Veränderungen der Biopotentiale sowohl der Hirnrinde als auch des Hypothalamus fest, denen bereits nach 6 - 12 Stunden Blutungen, Erosionen und Geschwüre der Magenwand folgten. Barbiturate vermochten die vom Duodenum ausgehenden Reflexe und die reflektorische Magensaftabsonderung zu hemmen. Ferner zeigten sie eine prophylaktische Wirkung gegen eine reflektorische Magenwanddystrophie.

GOODMAN und GILMAN räumten in ihren Angaben der Wirkung auf eine Verminderung der Magensekretion keine große Bedeutung ein. Barbiturate neigten lediglich dazu, den Tonus der gastro-intestinalen Muskulatur zu erhöhen und die Amplitude der rhythmischen Kontraktionen zu vergrößern, was auf eine teils zentrale, teils periphere Wirkung zurückzuführen sei.

BARTH schrieb den Barbituraten eine stärkere depressorische Wirkung des Sympathikus als des Parasympathikus

zu, während andere Autoren eine Wirkung auf den Vagus völlig ablehnten.

Muskelrelaxantien: Methylcurare und Succinylcholin bewirken eine Histaminfreisetzung (KUSCHINSKY, FREY). Unter ihrer Wirkung steigt die Konzentration der Magensäure an (GOODMAN und GILMAN).

STICKOXYDUL (Lachgas): Mit der Excitationsphase bei Gasnarkotika gehen gleichzeitig eine gesteigerte Motilität und ein erhöhter Tonus einher. Unter Vollnarkose sind Motilität und Tonus herabgesetzt (KILLIAN und WEESE).

Halothan (Fluothan): Halothan stimuliert den Parasympathikus. Es setzt bei Hunden die Motilität von Jejunum, Colon und Magen herab (GOODMAN und GILMAN).

Nach KILLIAN und WEESE erzeugen Halogenverbindungen langdauernde Atonien.

Operation

Bei der Operation ist neben dem iatrogen gesetztem Trauma eine kaum zu übersehende Vielzahl von Faktoren zu nennen, die zu Blutungen im oberen Intestinaltrakt führen können und von denen hier nur einige erwähnt werden sollen.

nerval:

Im Bereich des Thorax und des Oberbauches kann durch Manipulationen der Nervus vagus mechanisch erregt werden. Bei Operationen im Oberbauch trifft gleiches auch für das Ganglion coeliacum zu.

hämodynamische:

Der Blutkreislauf wird durch Narkose und Operation im Ganzen und durch lokale Einwirkungen auf Gefäße beeinträchtigt, die mechanischer, thermischer und chemischer Natur sein können. Ein daraus resultierender generalisierter Schockzustand oder örtlich begrenzte Gefäßveränderungen führen zur Bildung von thrombotischen Verschlüssen, oder eine Gefäßparalyse zum Zustand der Stase. Die in Hypothermie durchgeführten operativen Eingriffe sollen die Bildung von Erythrocytenaggregaten begünstigen; sie ergeben ebenfalls den Befund einer Stase. Einige Autoren meinten, infolge ungenügender Blutversorgung der Magen- und Duodenal-Schleimhaut werde ihre Resistenz vermindert und die Andauung des Mucosagewebes durch den Magensaft begünstigt (BISCHOF).

Auch Gefäßspasmen wurden diskutiert. Tatsache ist, daß die Stellen häufigster Blutung des Magens und oberen Zwölffingerdarmes eine auffallend spärliche Gefäßversorgung haben (MEARS, WANKE), die neurovasculäre Versorgung aber im Gegensatz dazu sehr reichhaltig ist (STONE). Diese Überlegungen stehen mit den früher erwähnten Theorien von GUNSBURG, VIRCHOW und von BERGMANN im Einklang.

metabolisch:

Eine Acidose, sei sie durch mangelhafte äußere oder innere Atmung bedingt (als besonderes Gefahrenmoment bei

Operationen mit extracorporalem Kreislauf), birgt ein weiteres prädisponierendes Moment.

BISCHOF legte besonderes Gewicht auf den jedem größeren Eingriff folgenden Schock. Im Schock addieren und potenzieren sich weitaus mehr als die genannten Faktoren. Sein Schwerpunkt liegt aber bei der Veränderung der hämodynamischen Verhältnisse, in deren Gefolge es zur Stase der erweiterten Mesenterialgefäße, hämorrhagischen Infarzierung und zu Schleimhauterosionen kommen soll.

IV. Mechanismus der Magensäurebildung

1. Aufgabe der Magensäure

Im Jahre 1824 entdeckte PROUT im Magen freie Salzsäure. Seitdem war sie Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

Der Salzsäuregehalt im Magen beträgt 40 - 70 Titrationseinheiten; das entspricht einem HCl-Gehalt von 0,146 - 0,255 % (KATSCH und PICKERT).

Im Wesentlichen fallen der Magensäure folgende Aufgaben zu:

- a) Sie wirkt in ihrer Konzentration baktericid, so daß die aufgenommenen Speisen so gut wie keimfrei in das Duodenum gelangen. Gärungs- und Fäulnisprozesse werden dadurch unterbunden.
- b) Die Fermentaktivität des Pepsins entfaltet sich bei einem p_H -Wert von etwa 1,8 - 2,2; (MERTEN und KLEFFNER) dieses Säuremilieu wird erst durch den Chlorwasserstoff geschaffen.
- c) Ferner ist die Salzsäureproduktion an der Regulation des Elektrolythaushaltes des Blutes beteiligt. In gewissen Grenzen ist sie mit ein Faktor, der zur Kompensation einer bestehenden Acidose beitragen kann.

2. Entstehung der Magensäure

Der Mechanismus der Säurebildung ist noch nicht bis ins Letzte aufgeklärt. Im Rahmen dieser Arbeit kann es nicht die Aufgabe sein, auf alle bestehenden Theorien einzugehen. So sollen nur einige grundsätzliche Tatsachen erwähnt werden.

Es gilt als sicher, daß die Salzsäure von den Belegzellen der Magenschleimhaut gebildet wird.

Die H-Ionen werden bei der Dissoziation des Wassers frei. Sie sind für die sauren Eigenschaften des Magensaftes verantwortlich. Gegen ein Konzentrationsgefälle von 1 : 1 000 000 (KARLSON, LEUTHARD), was dem pH-Unterschied zwischen 1 und 7 entspricht, werden die Wasserstoffionen transportiert, und zwar mit Hilfe des Ferri-Ferro-Systems, an dem wahrscheinlich auch die Fermente der Atmungskette beteiligt sind (REIN-SCHNEIDER).

Die OH-Ionen werden durch CO_3 -Ionen neutralisiert unter der Mitwirkung der Kohlensäureanhydratase, die in den Belegzellen in reichlichen Mengen nachgewiesen ist:



Die HCO_3 -Ionen wandern im Austausch gegen Cl-Ionen in das Blut. So wird mit der HCl-Sekretion eine äquivalente Menge Alkali in das Blut abgegeben (DAVIES, DAVENPORT).

Durch diese Arbeiten wird eine ältere Theorie widerlegt, nach der die H-Ionen aus dem Stoffwechsel der Zelle (Glykolyse) stammen sollen. Die Annahme stützte sich auf das Vorkommen von Milchsäure. DAVENPORT schloß allerdings die Beteiligung der Glykolyse als einen zusätzlichen Wasserstoffdonator unter bestimmten Bedingungen nicht vollständig aus.

Die Konzentrationsarbeit, die bei dem aktiven H-Ionen-Transport geleistet werden muß, wird mit Hilfe des ATP (Adenosintriphosphat) vollzogen. (Pro 1 gebildeter Salzsäure ist ein Energieaufwand von mindestens 1,550 cal nötig.) Daß energiereiche Phosphate an dem Prozeß beteiligt sind, geht aus der Tatsache hervor, daß z.B. der Hemmstoff Dinitrophenol (DNP) die Säureproduktion zum Erliegen bringen kann.

Man vermutet, daß der Chloriotransport unter der Mitwirkung eines Carrier-Mechanismus vor sich geht. Da eine organische Verbindung zwischen Chlorid und Trägersubstanz bislang noch nicht nachgewiesen ist, nahm HEINZ eine Bindung auf elektrostatischer oder covalenter Basis an.

Der H-Ionen- und Cl-Ionen-Transport geht selbständig und voneinander unabhängig vonstatten. Ersetzt man nämlich die Cl-Ionen durch SO_4 -Ionen, so läuft der H-Ionen-Transport weiterhin ungestört ab. Wird der Wasserstoffionentransport unterbunden, so wird durch

diese Maßnahme der Cl-Ionen-Transport in keiner Weise beeinträchtigt. Beide Vorgänge sind eng mit dem Stoffwechsel verknüpft. In ihrem statu nascendi handelt es sich bei der gebildeten Salzsäure um eine konstant isotone Lösung. Erst im Magenlumen wird sie durch Beimengung anderer Stoffe, wie K-Ionen, Fermente, Schleim und Speichel, vermischt, wodurch die schwankenden Reaktionen zustande kommen.

Die Reaktion der Belegzellen ist mehr alkalisch. Man nimmt daher an, daß die H-Ionen und die Cl-Ionen an den Zellmembranen der Canaliculi angereichert werden, die für OH-Ionen und Metall-Ionen undurchlässig sind (HOLLANDER). So ist die Bildung der Säure auch abhängig von der Membraneigenschaft, die in ihrem Zustand durch nervöse Impulse, pathologische Veränderungen z.B. entzündlicher Art, oder durch Hormonstimulation verändert werden kann (PICKERT und KATSCH).

Mit dem oben geschilderten Mechanismus ist eine ausreichende Blutversorgung der Magenschleimhaut für den energiefordernden Prozeß eine *conditio sine qua non* (DAVIES stellte die Atmung der Säure sezernierenden Zellen des Magens vor die aller anderer Körperzellen). Der Prozeß der Säurebildung kann nur in Gegenwart von Sauerstoff vollzogen werden und sistiert unter anaeroben Bedingungen (LEHNARTZ, DAVENPORT). So wird in Phasen starker Säurebildung eine gesteigerte Durchblutung der

Magenschleimhaut geschildert (PETERS und WOMACK, WOLF und WOLFF). Die lineare Abhängigkeit der Säuresekretion von dem Sauerstoffverbrauch wurde an zahlreichen Tierexperimenten bestätigt. (u.a. von DAVIES an isolierter Froschmukosa).

Dagegen finden sich in der Literatur auch Angaben, nach denen der progressiven Abschnürung der Arteria coeliaca eine Aciditätssteigerung folgt und zwar auf Grund einer Hypoxie, während nach völliger Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr in den meisten Fällen ein Säureabfall stattfindet (DEMLING und ZACH, WANKE).

HOCHREIN und SCHLEICHER konnten in ihren Befunden zu keinen eindeutigen Ergebnissen kommen. In der Mehrzahl ihrer Untersuchungen waren Durchblutungsgröße und Acidität nicht gleichgerichtet. Die Autoren tendierten aber zu der Auffassung, daß bei verminderter Magendurchblutung ein Säureanstieg resultiert.

Mit dem Vasodilatator Priscol konnten NORDGREN und ÖBRINK bei Hunden nur dann einen deutlichen Sekretionseffekt erzielen, wenn die Tiere vorher mit Histamin behandelt worden waren. Mit Priscol allein war keine Steigerung der Sekretion nachzuweisen.

Andere Befunde konnten WANGENSTEEN et al. (1959) erheben. Lokale Kälteeinwirkung auf den Magen brachte

in Tierversuchen die Sekretion zum Versiegen. Da Magenblutungen nach Kälteapplikation zum Stehen kommen, führt man die Wirkung der Kälte auf eine herabgesetzte Durchblutung zurück. In ihrem Gefolge kommt es zu einer reduzierten Säuresekretion.

Die gleichen Beobachtungen gelangen WOLF und WOLFF an einem Patienten mit einer Magenfistel. Die Säuresekretion war deutlich vermindert, wenn sich der Patient in kalter Umgebungstemperatur aufhielt, oder die Magenschleimhaut lokalen Kälteeinwirkungen ausgesetzt wurde. Alle Autoren stellten aber nach Wiedererwärmung eine gesteigerte Säuresekretion fest, die oft sogar das Ausgangsniveau übertrifft.

3. Theorien zum Beweis der Aggressivität

Für die Behauptung, daß durch die Einwirkung des Magensaftes auf die Schleimhaut Erosionen und Ulcera entstehen, sind hinreichend Beweise erbracht worden. So werden diese pathologischen Veränderungen nur im Wirkungsbereich des Magensaftes gefunden (Meckel'sches Divertikel). REMÉ legte Hunden eine Dünndarm-Fistel nach Art einer Witzelfistel an, durch die er natürlichen, von Hunden gewonnenen Magensaft in das Darmlumen einbrachte. Konnten eine bestimmte Mindestmenge, eine bestimmte Konzentration und eine ausreichende Verweildauer des Saftes garantiert werden, entstanden in der vorher intakten Darmschleimhaut Erosionen, Geschwüre und Perforationen, die histologisch peptischen Veränderungen entsprachen.

Während bei gesunden Menschen die Sekretion für die Dauer des Schlafes ruht und erst wieder beim Erwachen einsetzt, findet man bei Magenkranken (vorwiegend bei Ulcus duodeni) eine intensive Sekretion hochaciden Magensaftes, in dem der Pepsingehalt immer mehr zurücktritt (HENNING und NORPOTH, CHALFEN). Es liegt auf der Hand, daß der dauernde Kontakt der ungeschützten Magenschleimhaut mit der stark ätzenden Flüssigkeit zu Defekten führen muß.

Nach Anlegen von intramuskulären Histamindepots, durch die bei Hunden eine permanente Leersekretion von hyperaciden Magensaft ausgelöst wurde, konnten ebenfalls Magen- und Duodenal-Geschwüre erzeugt werden (REMÉ). Die bei allen Versuchen entstandenen typischen Quellungsnekrosen - wie man sie auch nach Säureverätzungen vorfindet - weisen, nach BÜCHNER, auf die Einwirkung des Magensaftes hin. Ferner werden die häufig multipel entstandenen Erosionen als Folge eines flächenhaft einwirkenden schädigenden Agens aufgefaßt; auch dieses Kriterium wird durch den Magensaft erfüllt.

V. Klinisches Bild

Symptome

Das klinische Bild der postoperativen Magen-Darm-Blutungen schwankt in weiten Grenzen. Die ersten Erscheinungen können schlagartig und ohne Vorboten auftreten. Als Symptome werden Druckgefühl im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen (z.T. Hämatemesis) und Melaena genannt.

Schließlich können alle Zeichen eines Schocks einsetzen. Die Schwere des Krankheitsbildes braucht in keinem Verhältnis zum röntgenologischen Befund zu stehen (ROTHHOFF et al.). Sehr häufig bleibt ein bestehendes Ulcus auch stumm, oder die Beschwerden treten hinter dem primären schweren Krankheitsbild zurück. In diesen Fällen stellt die Aufdeckung dieser hinzutretenden Komplikation ein Zufallsbefund dar, der unter Umständen erst bei der Obduktion gesichert wird. Diese Tatsache erklärt die stark schwankenden Zahlenangaben über die im Gefolge von Operationen auftretenden Magen-Darm-Affektionen.

Zeitpunkt des Auftretens

Auch über den Zeitpunkt des Auftretens der ersten Anzeichen findet man unterschiedliche Angaben. In Tierversuchen hat man die ersten Symptome bereits wenige Stunden nach der Operation beobachtet. Nach Hirnoperationen kommt es gewöhnlich schon am gleichen Tag zu Magen-Darm-Blutungen (BISCHOF). Bei andersartigen operativen Eingriffen wurden sie als innerhalb der

ersten 3 Tage auftretend beschrieben (WINIWATER, ROTHHOFF et al., GILBERT und MORROW, WACHSMUTH). Aber auch längere Intervalle zwischen Operation und Manifestation der Schädigung an Magen- und Duodenal-Mucosa sind bekannt geworden. Dabei erhebt sich allerdings die Frage, ob sie noch dem akuten Ereignis als zugehörig zu betrachten sind.

Altersverteilung

Eine klare Altersabhängigkeit konnte im Schrifttum nicht aufgezeigt werden. Bei Neugeborenen mit Schädel-Hirn-Verletzungen treten Magen-Darm-Blutungen ebenso auf wie in jeder Altersstufe nach akuten Stresssituationen (BISCHOF, ROTHHOFF et al.). Nach KONRAD und WEDELL sind Kinder nach cardiovasculären Eingriffen für das Zustandekommen von Magen-Darm-Blutungen besonders disponiert. Nach seinen Angaben betrug der Anteil der an gastrointestinalen Störungen erkrankten Kinder 52,7%.

Geschlechtsverteilung

Während Männer von Magen- und Duodenal-Ulcera häufiger als Frauen betroffen werden, konnte man bei den akut postoperativ auftretenden Geschwüren keine Geschlechtsdisposition ermitteln.

VI. Pathologisch-anatomisches Bild

Lokalisation

Es sind Blutungen im ganzen Magen-Darm-Trakt beschrieben worden, die in einen ursächlichen Zusammenhang mit operativen Eingriffen gebracht werden (GIESELER, BISCHOF). Unzweifelhaft ist aber der Bereich des Magens und des oberen Zwölffingerdarms am häufigsten Sitz der pathologischen Veränderungen. MEARS konstatierte, daß die Magen- und Duodenal-Schleimhaut in gleicher Häufigkeit betroffen wird. GRIFFIN hielt den Magen für den Hauptsitz der Schädigungen, und ROTTHOFF et al. betonten, daß die Pylorusregion von den Affektionen bevorzugt befallen wird.

Makroskopisches Bild

Schon das makroskopische Bild ist sehr vielseitig und zeigt in der Magen- und Duodenal-Schleimhaut alle Übergänge von punktförmigen Blutungen und oberflächlichen Nekrosen bis zu tiefen Ulcera oder auch Perforationen. BÜCHNER wies darauf hin, daß die Schleimhautblutungen häufig multipel auftreten, und WOLDMAN bestätigte diese Beobachtung an Versuchen mit Ratten. - Eine chronische Blutfülle der inneren Organe wurde bei Tieren beschrieben.

Histologisches Bild

Das histologische Bild ist durch Quellungsnekrosen und Leukocyteninfiltrationen gekennzeichnet, die dem

typischen Befund der peptischen Ulcerationen BÜCHNERS entsprechen. Die Gefäße am Geschwürsgrund sind arteriell und thrombotisch verschlossen. KONRAD konnte die von anderen Autoren (PENNER u. BERNHEIM) nachgewiesene Konstriktion der Arteriolen in der Submucosa histologisch nicht bestätigen. BISCHOF beschrieb erweiterte, stark gefüllte Gefäße in der Schleimhaut, die dem Zustand einer Stase bzw. eines Sludge-Syndroms zuzuordnen sind. Nach diesen Befunden bieten die stressbedingten Ulcerationen kein spezifisch morphologisches Bild.

VII. Eigene Untersuchungen

1. Patientengut und Versuchsanordnung

Das Patientengut setzte sich aus den Gebieten der Bauch-, Thorax- und Extremitäten-Chirurgie zusammen. Die durchgeführten Operationen lassen sich wie folgt aufschlüsseln:

Bauchchirurgie:	Cholecystektomien	8
	Sigmaamputation	1
	Hemicolektomie	1
	Splenektomie	1
Thoraxchirurgie:	Lobektomie	1
	Comissurotomie bei	
	Mitralstenose	2
	Resektion der Stenose	
	bei Coarctation	1
Extremitäten-		
chirurgie:	Anlegung von Druck-	
	platten bei:	
	Unterarmfraktur	1
	Oberarmfraktur	1
	Unterschenkelfraktur	2

Das Alter der Patienten lag zwischen 21 und 71 Jahren.

Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten:

Jahre	♂	♀
10 - 20	-	-
20 - 30	3	-
30 - 40	1	1
40 - 50	2	2
50 - 60	2	4
60 - 70	1	2
70 - 80	1	-

Die Untersuchungen wurden - Alter und Geschlecht betreffend - an einer unausgewählten Gruppe von Patienten durchgeführt.

Eine auffällige Magenanamnese ließ sich in keinem Fall erheben.

Versuchsanordnung:

Zeitpunkt 1: erste Messung 1-5 Tage vor der Operation
morgens 7 Uhr

Zeitpunkt 2: zweite Messung nach Narkoseeinleitung

Zeitpunkt 3: dritte Messung vor Narkoseausleitung

Zeitpunkt 4: vierte Messung am Abend des Op.-Tages
(ca. 6 Stunden nach Narkose-Ende)

Zeitpunkt 5: fünfte Messung am 1. Tag p.op., 7 Uhr

Zeitpunkt 6: sechste Messung am 2. Tag p.op., 7 Uhr

Zeitpunkt 7: siebte Messung am 3. Tag p.op., 7 Uhr

Alle Messungen wurden am nüchternen Patienten ausgeführt.

1-5 Tage vor der Operation wurde den Patienten eine dünne Magensonde transoral bis zur Marke 40 bis 50 (je nach Körpergröße der Person) eingeführt und etwa 5 ccm Nüchternsaft aspiriert. Kurz nach Einleitung der Narkose wurde eine Duodenalsonde transnasal bis in den Magen vorgeschoben, durch die sofort und unmittelbar vor Ausleitung der Narkose Magensaft gewonnen wurde. (Da die Magensaftmenge während der Dauer der Narkose oft sehr gering war, beschränkten wir uns auf die beiden Entnahmen während der Narkose). Etwa 6 Stunden nach Beendigung der Narkose und an den 3 folgenden postoperativen Tagen gelangte der Magensaft weiterhin zur Untersuchung. Es wurde also Mageninhalt zu sieben verschiedenen Zeitpunkten aspiriert. Konnte zu mehr als drei Zeitpunkten kein Magensaft untersucht werden, wurde der Patient im Interesse einer möglichst fortlaufenden Beobachtung der Säureverhältnisse nicht berücksichtigt. So waren bei den Magensaftuntersuchungen an 60 Patienten die Meßergebnisse von nur 19 auswertbar.

(Die Schwierigkeiten waren größtenteils technischer Natur: mechanische Hindernisse beim Einführen der Sonde, zu wenig Magensaft, nicht durchführbare Titration bei stark blutigem oder galligem Sekret.)

Nach der Prämedikation von Pethidin, Atropin und Promethazin wurde die Narkose mit dem Barbiturat Thiopental eingeleitet. Die Intubation erfolgte unter dem

Muskelrelaxans Succinylcholin. Während der Operation wurde die Narkose mit Halothan und mit einem Sauerstoff-Stickoxydul-Gemisch unterhalten. Methylcurarin diente zur Muskelereschlaffung. Die Dosen der zur Anwendung gelangten Mittel sind in Tab. 1 aufgeführt. Bei denjenigen Patienten, die sich einer Operation an den Extremitäten zu unterziehen hatten, wurde die Sonde bereits nach der Entnahme von Mageninhalt am ersten Tag nach der Operation entfernt.

Die gleichen Untersuchungen wurden an 10 gesunden Versuchspersonen durchgeführt, die an einem dem Operations-tag der Patienten entsprechenden Tag nüchtern blieben. Die erste Magensaftentnahme erfolgte am vorhergehenden Tag morgens um 7 Uhr, am Tag der Nahrungskarenz gleichfalls morgens um 7 Uhr, mittags um 12 Uhr und abends um 18 Uhr. Ebenso wurde der Nüchternsaft an den drei darauffolgenden Tagen morgens um 7 Uhr untersucht. Das Alter der Probanden lag zwischen 20 und 35 Jahren. Es handelte sich vorwiegend um Studenten. Der Anteil der männlichen Versuchspersonen betrug 5, der der weiblichen ebenfalls 5.

Außer Proband 4, der angeblich als Kind ein Magenulcus hatte, klagte Proband 2 über zeitweise auftretende gastritische Beschwerden, Proband 10 über Sodbrannen.

Tab. 1: Dosen der zur Prämedikation und Narkose angewandten Mittel

Pat.u.Diagnose	Dolantin (mg)	Atropin (mg)	Atosil (mg)	Trepanal (mg)	Lysthenon (mg)	M.Curare (mg)	Infusion (ml)	Narkose-Dauer (min)
1.) ♂ Cholecystektomie	70	0,5	35	375	100	22,5	Ex5 300	90
2.) ♀ Cholecystektomie	70	0,5	35	400	150	20,0	Ex5 350	95
3.) ♀ Cholecystektomie	65	0,5	32	325	90	16,0	Ex5 200	85
4.) ♀ Cholecystektomie	90	0,5	45	500	240	29,0	Laevulose 500	220
5.) ♂ Cholecystektomie	50	0,5	50	470	140	20,0	Ex5 300	155
6.) ♀ Cholecystektomie	60	0,5	30	375	110	14,0	Ex10 Blut 400	120
7.) ♀ Cholecystektomie	75	0,5	50	350	100	15,0	- 250	100
8.) ♂ Cholecystektomie	100	0,5	50	375	100	26,0	Ex5 400	95
9.) ♀ Sigma-Tumor	60	0,5	30	300	100	19,0	Macrodex 200 pPL 500	195
10.) ♂ Hemicolektomie	50	0,25	50	300	170	11,0	Ex5 250 Blut 300	180
11.) ♂ Splenektomie	50	0,5	50	375	250	20,0	Blut 500	120
12.) ♂ Lobektomie	75	0,5	50	500	100	21,0	Ex5 150 Blut 500	120
13.) ♀ Valvulotomie	75	0,25	-	300	140	19,0	HL5 200 Blut 1000	200
14.) ♀ Valvulotomie	75	0,25	-	250	100	15,0	Ex5 200 Blut 1000	180
15.) ♂ Isthmusstenose	100	0,5	50	500	120	12,0	Ex5 500 Blut 700	300
16.) ♂ U'arm Druckplatte	100	0,5	50	500	140	-	Ex5 300	180
17.) ♀ O'arm Druckplatte	75	0,5	50	325	140	-	Laevulose 600	60
18.) ♂ Tibia Druckplatte	100	0,5	50	500	220	-	Blut 1000	100
19.) ♀ U'schenkel Druckplatte	75	0,5	50	650	260	8,0	Macrodex 500 Blut 500	270

2. Methodik

a) Labor

Die Acidität des Magensaftes läßt sich einmal durch die Bestimmung des p_H -Wertes, zum anderen quantitativ durch Titration erfassen.

Mit der p_H -Messung wird die aktuelle Wasserstoffionenkonzentration ermittelt. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde dabei eine Glaselektrode vom Typ GV1 der Firma Kuntze verwandt.

Die Titration der Magenacidität, die die dissoziierbaren H-Ionen erfaßt (potentielle Konzentration), erfolgte nach der herkömmlichen Methode.

Man setzt 5 ccm filtriertem Magensaft je 2-3 Tropfen der beiden Indikatoren Phenolphthalein (1% alkoholische Lösung) und Töpfers Reagenz (Dimethylaminoazobenzol, 0,5%ige alkoholische Lösung) zu. Bei Rotfärbung enthält die Probe freie Säure. Man titriert dann mit 1/10 n-NaOH bis zum Farbumschlag nach Orange und multipliziert die Anzahl der verbrauchten ccm NaOH mit dem Faktor 20, um damit den Gehalt an freier Säure auf 100 ccm Magensaft zu beziehen.

Um die Gesamtacidität zu erhalten, titriert man weiter über den Farbwechsel von Gelb nach Rot. Die Summe beider Werte macht die Gesamtacidität aus. Die Differenz ergibt die gebundene Säure. Reichliches Vorhandensein von gebundener Säure spricht für vermehrten Eiweißgehalt. Tritt nach Zugabe der beiden Indikatoren Gelbfärbung ein, so liegt ein Säuredefizit vor. Der Probe wird dann 1/10 n-HCl bis zum Farbumschlag nach Orange zugesetzt. Die dazu benötigte Menge HCl (in ccm) wird ebenfalls mit dem Faktor 20 multipliziert und damit die Höhe des Säuredefizits auf 100 ccm Magensaft umgerechnet. Anschließend setzt man die Titration mit 1/10 n-NaOH über Gelb bis Rot fort. Nach Subtraktion des Defizits erhält man die Gesamt-Acidität. Bei einigen Patienten betrug die Probe weniger als 5 ccm Magensaft.

b) Angewandte statistische Methoden

Zur Beschreibung von Verteilungen gibt es bestimmte statistische Kenngrößen.

Den Mittelwert erhält man unter Anwendung des arithmetischen Mittels nach der Formel: $\bar{x} = \frac{1}{n} (x_1 + x_2 + \dots + x_n)$, oder anders ausgedrückt: $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$.

Die Standardabweichung s gibt Auskunft, wie stark die Streuung der Einzelwerte um einen Mittelwert ist. Man berechnet die Summen $S_1 = \sum_{i=1}^n x_i$ und $S_2 = \sum_{i=1}^n x_i^2$.

Nach folgender Formel ermittelt man die Größe für die Varianz s^2 : $s^2 = \frac{1}{n-1} (S_2 - \frac{1}{n} S_1^2)$. Die Standardabweichung s erhält man nach: $s = \sqrt{\frac{1}{n-1} (S_2 - \frac{1}{n} S_1^2)}$.

Die statistischen Tests ermöglichen die Beantwortung der Frage, ob man auf Grund eines bestimmten Untersuchungsmaterials eine Hypothese aufrecht erhalten soll oder verwerfen muß. Dazu bringt man die zu untersuchende Frage auf eine einheitliche Form. Es werden die sogenannte Nullhypothese und die Alternativhypothese formuliert. Die Alternativhypothese besagt, z.B., daß zwischen zwei Versuchsreihen ein Unterschied besteht. Die Nullhypothese besagt, daß kein Unterschied besteht. Die Alternative wird angenommen, wenn man sich nur in 1 von 100 Fällen irrt, wenn man auf Grund des Materials behauptet, die Alternative treffe zu. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt dann 1%. Man spricht von einem signifikanten statistischen Unterschied.

kann man die Alternative nicht annehmen, dann kann man nicht behaupten, daß man die Nullhypothese bewiesen hat. Man kann sie lediglich weiter aufrecht erhalten. Für die vorliegenden Untersuchungen ist der Wilcoxon-matched-pairs signed-rank-test (deutsch: Vorzeichen-Rang-Test nach Wilcoxon) der Test der Wahl. Mit seiner Hilfe kann man die bei der Titration erhaltenen Werte der zu verschiedenen Zeitpunkten aspirierten Magensäure vergleichen und auf ihre Signifikanz prüfen.

Man geht dabei von der Annahme aus, daß der Median x der Differenzen etwa Null ist. Es werden die Differenzen $x_1, x_2, \dots, x_n$ zweier verbundener Stichproben gebildet und die Werte nach ihrem Absolutbetrag geordnet. Dann ersetzt man sie durch Rangzahlen und versieht diese mit den ursprünglichen Vorzeichen. Die Summe S der positiven bzw. negativen Rangzahlen gibt Aufschluß über die Abweichung vom Erwartungswert $e. = \frac{n(n+1)}{4}$. Man bildet also die Summe S_- oder S_+ und errechnet den Wert $S - \frac{n(n+1)}{4}$.

Liegt dieser zwischen $\pm c$, so wird die Hypothese $x=0$ mit der entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeit angenommen; liegt er außerhalb $\pm c$, so wird sie verworfen. c ist der Wert für die Sicherheitsgrenze.

(c wird einer Tabelle entnommen in Pfanzagl, J., Allgemeine Methodenlehre der Statistik, II. Sammlung Götschen, Berlin 1962).

Anhand eines Beispieles seien die Erklärungen verdeutlicht. Bei 10 Versuchspersonen wurde je siebenmal Magensaft aspiriert und u.a. auf seinen Gehalt an freier Säure untersucht. Die Differenzen der 3. Messung zum Ausgangswert (1. Messung) - dem Absolutbetrag nach geordnet - betrugen:

Absolutbetrag:	0,2	2,0	12,0	12,0	12,8	17,4	24,2	40,0	52,0	62,0
Vorzeichen:	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+
Rangzahl:	1	2	3,5	3,5	5	6	7	8	9	10

Die Summe der negativen Rangzahlen beträgt 10,5. Die Testgröße ist daher $10,5 - \frac{10 \cdot 11}{4} = -17$. Der Wert für die Sicherheitsgrenze für $n=10$ und 99 % Wahrscheinlichkeit ist $c=24,5$. Da 17 im Bereich von $c = \pm 24,5$ liegt, ist der Unterschied nicht gesichert.

Treten Werte mehrfach auf (Bindungen), ordnet man ihnen dieselben Rangzahlen zu. Diese ergeben sich aus dem arithmetischen Mittel derjenigen Rangzahlen, die die Werte erhalten hätten, wenn die Werte verschieden wären. Im obigen Beispiel liegt eine Bindung bei 12,0 vor. Die Werte hätten die Rangzahlen 3 und 4. Da sie gleich sind bekommt jeder die Rangzahl $\frac{3+4}{2} = 3,5$. Diese Maßnahme ist vor allem dann von Bedeutung, wenn die zu einer Bindung gehörigen Werte verschiedene Vorzeichen haben. Kommt unter den Differenzen der Wert 0,0 vor, so fällt dieser aus, da er nichts zur Summe beiträgt. Man

berechnet dann, auf das angeführte Beispiel bezogen, die Testgröße für $n=9$.

Der Wilcoxon-Test dient zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben. Die Werte beider Stichproben werden vereinigt ihrer relativen Größe nach geordnet und mit Rangzahlen beziffert. Dann bildet man die Summe der Rangzahlen der ersten Stichprobe und errechnet den Erwartungswert der Rangsumme nach der Formel: $n_1(n_1 + n_2 + 1) / 2$. (n_1 ist der Umfang der zu R_1 gehörigen Stichprobe). Die Differenz $R_1 - n_1(n_1 + n_2 + 1) / 2$ muß außerhalb $\pm c$ liegen, um den Unterschied zwischen beiden Stichproben signifikant nennen zu können (c ist tabelliert).

Die Diskriminanzanalyse hat zum Ziel, die Werte mehrerer Variabler so linear zu kombinieren, daß eine bestmögliche Trennung zwischen zwei vornherein festgelegten Personengruppen ermöglicht wird. Bildlich kann man sich den Ansatz folgendermaßen veranschaulichen. In ein dreidimensionales System, dessen Koordinaten in dem vorliegenden Fall von den Größen p_H , freie Säure und Gesamtsäure gebildet werden, werden die Meßwerte zweier Stichproben für p_H , freie Säure und Gesamtsäure hineinprojiziert. Dabei entstehen zwei Verteilungen im Raum. Man versucht, eine gedachte Achse so zu legen, daß die beiden Verteilungen, auf die Achse projiziert, die größtmögliche Entfernung voneinander haben, bzw.

möglichst geringgradige Überlappungen auftreten.

Eine genaue Beschreibung des Verfahrens findet sich bei Koller, S., Biochemisches Taschenbuch, hrsg. von H.M. Rauen, Springer-Verlag 1956, S. 1233.

Die Berechnung der Trennfunktion wurde mit Hilfe eines vorhandenen Programms am deutschen Rechenzentrum in Darmstadt durchgeführt.

Da der p_H der negative Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration ist, entsprechen Addition und Subtraktion einer Multiplikation bzw. Division. Um die Beziehung der fortlaufend gemessenen p_H -Werte zueinander besser beurteilen zu können, wurden die Größen bei den statistischen Berechnungen als absolute Zahlen behandelt.

3. Ergebnisse

Bei den durchgeführten Untersuchungen ergaben sich folgende Resultate.

Der Magensaft enthielt 19 Mal blutiges bzw. galliges Sekret. Untenstehende Abbildung gibt Auskunft über den Zeitpunkt des Auftretens und die Verteilung auf die Messungen 1 - 7.

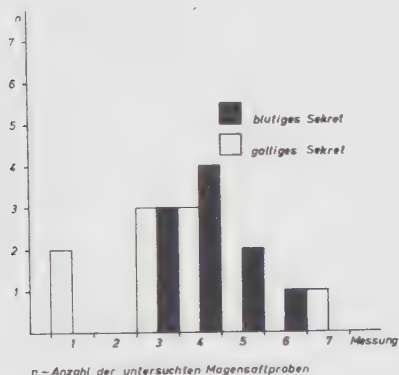


Abb. 1

Anzahl und Zeitpunkt des Auftretens von blutigem und galligem Sekret.

Die Anzahl der Patienten aus den einzelnen Gruppen der Bauch-, Thorax- und Extremitäten-Chirurgie war zu gering, um die Schwankungen der Magensäure zu den

verschiedenen Zeitpunkten statistisch erfassen zu können. So wurde nur die Gesamtzahl der Operierten bei der Auswertung berücksichtigt.

Die Patienten sind, nach Operationsgebieten geordnet, in Tab. 2 aufgeführt.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der zu den Zeitpunkten 1 bis 7 gemessenen Säure- und p_H -Werte sind Tab. 3, Abb. 2,3,4 zu entnehmen. Die Differenzen der Meßwerte zu den Zeitpunkten 2 bis 7 zum Ausgangswert 1 wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes auf ihre Signifikanz geprüft (Tab. 4). Es ergaben sich folgende Befunde:

Ztp. 1

Ruhewert

Die freie Säure wies mit -2,5 Titrationseinheiten (im folgenden mit T.E. abgekürzt) ein Säuredefizit auf.

Die Gesamtsäure betrug 22,7 T.E.

Der p_H -Wert lag bei 5,4.

Ztp. 2

nach Narkoseeinleitung

Alle drei Größen, nämlich freie Säure, Gesamtsäure und p_H , zeigten einen Aciditätsanstieg. Er hob sich jedoch nur für den Wert der Gesamtsäure statistisch signifikant vom Ausgangswert ab (95 %).

Tab. 2

Einzelnen aufgeführte Säurewerte von 19 Patienten

Cholecystektomien

		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Pat.	Säure	Aus- gangs- wert	Operationstag			1.Tg.p.Op.	2.Tg.p.op.	3.Tg.p.op.
			n.Ein- leitg.	v.Aus- leitg.	6 Std. p.op.			
1.	freie Säure	-8,0	-4,0	-20,0	-29,6		46,8	62,0
♂	Gesamtsäure	18,8	56,0	20,0	30,4	-	67,6	74,8
	p _H							
2.	freie Säure	4,8	32,0	-68,0	-82,4	65,7	99,9	
♀	Gesamtsäure	18,4	42,0	32,0	16,0	81,7	133,2	-
	p _H							
3.	freie Säure	11,0	-8,8	-24,6	-4,1	-14,2		
♀	Gesamtsäure	24,0	11,2	4,0	23,1	3,3	-	-
	p _H	2,7	8,1	8,4	4,1	7,8		
4.	freie Säure	-18,0			20,0	32,0	52,0	66,0
♀	Gesamtsäure	10,0	-	-	40,0	60,0	72,0	82,0
	p _H	6,6			2,4	1,8	1,5	1,4
5.	freie Säure	-30,0	6,0			44,0	12,0	
♂	Gesamtsäure	4,0	16,0	-	-	74,0	26,0	-
	p _H	8,1	3,1			1,5	2,3	
6.	freie Säure	-17,2		-13,2	-26,4	61,6		52,8
♀	Gesamtsäure	10,8	-	33,0	42,9	90,2	-	66,0
	p _H	7,4		4,6	4,9	1,4		1,7
7.	freie Säure	-34,0	-6,0	-8,3		24,0	20,0	
♀	Gesamtsäure	4,0	14,0	12,5	-	46,0	36,0	-
	p _H	8,0	4,5	5,9		2,7	2,2	
8.	freie Säure	74,0	70,0	15,0		40,0	30,0	
	Gesamtsäure	90,0	80,0	30,0	-	130,0	68,0	-
	p _H	1,4	1,3	3,3		2,8	2,7	

Laparatomien

Pat.	Säure	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
		Aus- gangs- wert	Operationstag			1.Tg.p.op.	2.Tg.p.op.	3.Tg.p.
			n.Ein- leitg.	v.Aus- leitg.	6 Std. p.op.			
9.	freie Säure	10,0	-5,5	-9,1		20,0		
	Gesamtsäure	20,0	19,5	19,0	-	48,0	-	-
♀	p _H	2,8	4,5	6,3		2,3		
10.	freie Säure	-21,2	12,0	15,0	-8,0	19,8	72,0	
	Gesamtsäure	14,8	24,0	30,0	18,0	43,6	89,0	-
♂	p _H	6,5	2,3	2,6	4,6	1,9	1,3	
11.	freie Säure	13,0	60,0		100,0	82,5	90,0	
	Gesamtsäure	38,0	72,5	-	118,0	102,3	120,0	-
♂	p _H	2,3	1,5		1,4	1,1	1,2	

Thorakotomien

Pat.	Säure	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
		Aus- gangs- wert	Operationstag			1.Tg.p.op.	2.Tg.p.op.	3.Tg.p.
			n.Ein- leitg.	v.Aus- leitg.	6 Std. p.op.			
12.	freie Säure	-10,4	-18,3	-29,7		-65,0		
	Gesamtsäure	13,6	39,8	9,9	-	22,5	-	-
♂	p _H	5,1	7,4	8,0		6,8		
13.	freie Säure	-9,9	34,0	-4,0	-3,4		16,5	
	Gesamtsäure	6,6	46,0	21,0	13,4	-	26,4	-
♀	p _H	7,1	1,6	3,9	3,5		2,0	
14.	freie Säure	-9,9	50,0	40,0	26,4	58,1		46,2
	Gesamtsäure	20,0	60,0	55,0	47,5	91,3	-	59,4
♀	p _H	8,8	1,5	1,6	2,1	1,6		1,6
15.	freie Säure	36,0	22,5	13,2	45,0	30,0	20,0	
	Gesamtsäure	48,0	40,0	26,4	60,0	58,0	40,0	-
♂	p _H	1,6	1,8	2,8	1,6	1,9	3,2	

Operationen an Extremitäten

		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Pat.	Säure	Aus- gangs- wert	Operationstag			1.Tg.p.Op.	2.Tg.p.op.	3.Tg.p.op.
			n.Ein- leitg.	v.Aus- leitg.	6 Std. p.op.			
16.	freie Säure	-18,4		4,8	58,0	75,0		
	Gesamtsäure	5,6	-	7,5	66,0	140,0	-	-
♂	p _H	7,5		1,7	1,3			
17.	freie Säure	-30,0	-25,0	-20,0		34,0		
	Gesamtsäure	20,0	30,0	20,0	-	44,0	-	-
♀	p _H	6,9	6,9	7,1		1,6		
18.	freie Säure	40,0	22,5	40,0		13,2		
	Gesamtsäure	56,0	35,0	50,0	-	35,2	-	-
♂	p _H	1,5	2,0	2,2		2,7		
19.	freie Säure	-30,0		40,0	-22,9	36,0		
	Gesamtsäure	10,0	-	135,0	67,3	76,0	-	-
♂	p _H	7,4		3,0	3,9	2,3		

Tab. 3

Mittelwert und Standardabweichung bei Messungen an
Patienten

$\bar{x}$ = Mittelwert

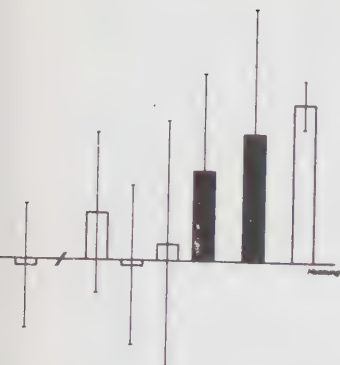
s = Standardabweichung

n = Anzahl der untersuchten Magensaftproben

		1	2	3	4	5	6	7
		n=19	n=15	n=16	n=12	n=17	n=10	n=4
freie	$\bar{x}$	-2,5	16,9	-1,8	6,1	32,7	45,9	56,8
Säure	s	22,1	29,2	28,7	44,2	34,9	45,2	8,9
Gesamt-	$\bar{x}$	22,7	39,1	31,9	45,2	67,4	67,8	70,6
säure	s	13,1	43,8	30,6	28,6	36,4	66,6	9,9
p_H	$\bar{x}$	n=17 5,4	n=13 3,8	n=14 4,4	n=10 2,9	n=15 2,7	n=8 2,1	n=3 1,6
	s	2,5	2,3	2,4	1,4	1,9	0,7	0,2

Mittelwert und Standardabweichung der Differenzen
(Patienten)

		2-1	3-1	4-1	5-1	6-1	7-1
		n=15	n=16	n=12	n=17	n=10	n=4
freie	$\bar{x}$	13,9	0,3	11,7	35,1	45,3	70,02
Säure	s	18,6	39,2	46,0	46,3	45,6	5,5
Gesamt-	$\bar{x}$	12,7	7,8	26,2	44,1	42,6	55,6
säure	s	20,6	39,3	17,4	37,7	42,2	13,6
p_H	$\bar{x}$	n=13 -1,3	n=14 -0,9	n=10 -2,8	n=15 -2,5	n=8 -3,2	n=3 -6,0
	s	3,8	3,8	2,9	3,8	3,2	1,1



2 Mittelwert und Standardabweichung d. freien Säure bei Patienten

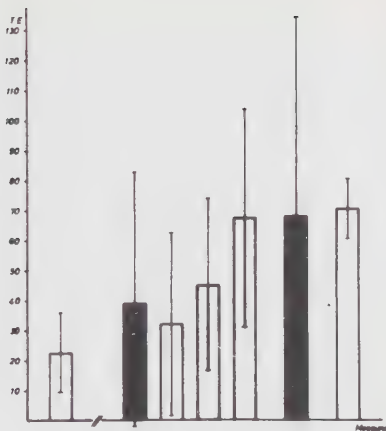


Abb. 3 Mittelwert und Standardabweichung d. Gesamtsäure bei Patienten

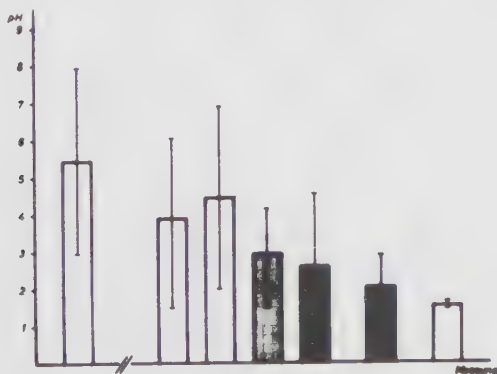


Abb. 4 Mittelwert und Standardabweichung d. p_H

Die heller getönten Säulen geben den statistisch signifikanten Unterschied gegenüber der Ausgangsmessung für 99 % an; die dunkler getönten Säulen den für 95 %.

T.E. = Titrationseinheiten

Tab. 4

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

n = Anzahl der untersuchten
Magensaftproben
c = Wert für die Sicherheitsgrenze

Patienten

95 %

99 %

	freie Säure		Gesamtsäure		P _H		freie Säure		Gesamtsäure		P _H	
	n=15	c=35	n=15	c=35	n=12	c=25	n=15	c=44	n=15	c=44	n=12	c=32
2 - 1	-28,5		-35,0		-13,0		-28,5		-35,0		-13,0	
3 - 1	0,0	c=35	-15,0		14,5		0,0	c=44	-15,0		14,5	c=39,5
4 - 1	-10,5	c=25	-36,0		20,5		-10,0	c=32	-36,0		20,5	c=20,5
5 - 1	-55,5	c=41,5	-69,5		35,0		-55,5	c=53,5	-69,5		35,0	c=44
6 - 1	-22,5	c=19,5	-23,0		13,0		-22,5	c=24,5	-23,0		13,0	c=18

Die einfach unterstrichenen Werte sind statistisch nicht signifikant.

Die zweifach unterstrichenen Werte sind statistisch signifikant.

Ztp. 3

vor Narkoseausleitung

Gegenüber der vorangegangenen Messung sank der Säuregehalt des Mageninhaltes und lag nur unerheblich über dem des Ruhewertes. Ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen Zeitpunkt 1 und 3 konnte daher für keine der drei Meßgrößen nachgewiesen werden.

Ztp. 4

6 Std. p.op.

Mit 99 % Sicherheit lagen Gesamtsäure und p_H deutlich über den entsprechenden Werten zu Zeitpunkt 1. (99 %)

Ztp. 5

1. Tag p.op.

Als statistisch signifikant erwiesen sich die Differenzen aller drei Meßgrößen zwischen diesem Zeitpunkt und Zeitpunkt 1 (95 %). Für 99 % Wahrscheinlichkeit konnte der Unterschied nur für die Aciditätswerte der freien Säure und der Gesamtsäure gesichert werden.

Ztp. 6

2. Tag p.op.

Alle drei Werte lagen außerhalb des Sicherheitsbereiches $\pm c$ für 95 %.

Ztp. 7

3. Tag p.op.

Die absolut höchsten Aciditätswerte wurden am 3. Tag

p. op. gemessen. Wegen der zu geringen Anzahl der zur Untersuchung gelangten Magensaftproben war der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für diesen Zeitpunkt nicht durchführbar.

Die statistisch errechneten Ergebnisse bestätigten die Beobachtung, daß - bis auf einen Abfall der Aciditätswerte vor der Ausleitung der Narkose - sowohl die Titrationswerte als auch die p_H -Werte im Sinne einer Aciditätssteigerung vom Ausgangswert abwichen.

Das feinere Verfahren der Diskriminanzanalyse, das in sich alle drei Meßgrößen, nämlich freie Säure, Gesamtsäure und p_H , vereint, bewies ebenfalls den markanten Unterschied des Säuregehaltes zwischen den Zeitpunkten 1 und 5 und unterstrich damit nochmals den Säuregipfel am ersten postoperativen Tag.

Abbildung 5 gibt die Zahl der Patienten an, deren p_H -Wert zu den einzelnen Zeitpunkten unter 2,2 lag. Damit wurde der optimale Wirkungsbereich des Magensaftes erreicht. Der Gipfel lag auch hier bei Zeitpunkt 5, dem 1. Tag p.op., zu dem 8 Patienten ein stark saures Verdauungsmilieu aufwiesen.

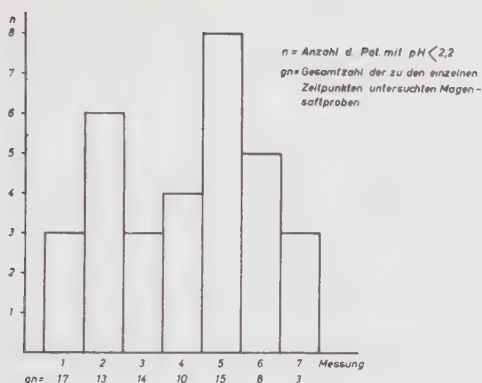


Abb. 5 Anzahl der Patienten, deren p_H -Wert bei den Messungen 1 - 7 unter 2,2 lag

Bei den freiwilligen Versuchspersonen (Tab. 5) zeigten die Mittelwerte einen konstanteren Verlauf als die der Patienten (Tab. 6, Abb. 6,7,8). Auch bei der Gruppe der Versuchspersonen wurden die Differenzen der Messungen 2 bis 7 zum Ausgangswert errechnet und unter Anwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes auf ihre Signifikanz geprüft (Tab. 7).

Ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Aciditätssteigerung war lediglich zwischen der ersten und vierten Messung festzustellen, und zwar für die Meßwerte der freien Säure und für den p_H -Wert bei 95 % Wahrscheinlichkeit; bei 99 % lag nur noch der p_H -Wert an der Grenze der Sicherheitswahrscheinlichkeit, und zwischen der ersten und sechsten Messung, ebenfalls für freie Säure und p_H -Wert bei 95 % Wahrscheinlichkeit.

Tab. 5

Einzelne aufgeführte Säurewerte von 10 Probanden

		1	2	3	4	5	6	7
Pers.	Säure	Aus- gangs- wert	Nüchterntag			1. Tg	2. Tg	3. Tg
			7 ⁰⁰ h	12 ⁰⁰ h	17 ⁰⁰ h			
1.	freie Säure	-20,0	20,0	32,0	24,0	36,0	18,0	-20,0
	Gesamtsäure	20,0	36,0	46,0	36,0	52,0	32,0	16,0
♀	p _H	8,6	2,0	1,7	1,9	1,7	2,0	6,2
2.	freie Säure	-6,0	30,0	56,0	40,0	12,5	-10,5	50,0
	Gesamtsäure	20,0	60,0	74,0	60,0	22,5	42,0	70,0
♂	p _H	3,6	2,2	1,4	1,6	2,9	3,8	1,4
3.	freie Säure	-6,6	-20,0	-24,0	40,0	-16,0	72,0	-16,5
	Gesamtsäure	19,8	12,0	4,0	62,0	4,0	80,0	9,9
♀	p _H	3,8	7,7	8,2	1,7	7,8	1,3	7,2
4.	freie Säure	-23,8	-34,4	-24,0	-24,0	-36,0	-26,0	-30,0
	Gesamtsäure	9,3	1,4	2,0	2,0	-10,0	-10,0	-10,0
♀	p _H	8,4	8,8	8,5	8,8	8,9	8,7	8,9
5.	freie Säure	-26,4	-20,0	14,0	14,0	-27,9	-9,0	-28,0
	Gesamtsäure	6,6	4,0	18,0	20,0	-5,4	7,0	2,0
♂	p _H	8,8	7,7	2,9	1,7	8,7	6,6	8,3
6.	freie Säure	42,0	37,5	44,0	42,0	70,0	38,0	60,0
	Gesamtsäure	52,0	50,0	52,0	50,0	76,0	50,0	70,0
♀	p _H	1,7	1,8	1,6	1,7	1,4	1,7	1,4
7.	freie Säure	-20,0	48,0	-8,0	50,0	72,0	60,0	20,0
	Gesamtsäure	5,0	58,0	7,0	60,0	86,0	74,0	32,0
♂	p _H	7,9	1,7	5,3	1,5	1,4	1,3	2,2
8.	freie Säure	-12,0	-4,4	-24,0	-6,0	10,0	18,0	-8,6
	Gesamtsäure	10,0	13,6	-2,0	12,0	18,0	28,0	17,4
♂	p _H	7,0	4,2	8,3	4,6	3,0	2,6	4,6
9.	freie Säure	-6,8	-8,0	6,0	-16,0	-11,6	-3,5	-13,96
	Gesamtsäure	13,2	10,0	14,0	4,0	4,9	11,5	10,9
♀	p _H	7,8	4,2	3,2	8,1	7,7	3,8	4,4
10.	freie Säure	-30,0	-15,0	-5,8	-18,0	12,0	12,0	-20,0
	Gesamtsäure	10,0	19,0	16,2	12,0	20,0	20,0	36,0
♂	p _H	8,6	6,8	4,5	8,0	3,1	3,3	7,5

Tab. 6

Mittelwert und Standardabweichung bei Messungen an
Versuchspersonen

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

n = Anzahl der untersuchten Magensaftproben

		1	2	3	4	5	6	7
		n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10
freie	$\bar{x}$	-10,9	3,4	6,1	14,6	12,1	16,9	0,3
Säure	s	20,5	29,3	23,3	28,5	37,7	31,7	32,2
Gesamt-	$\bar{x}$	16,5	26,4	23,1	31,8	26,8	33,5	25,4
säure	s	13,7	22,6	34,6	38,7	41,9	41,9	38,0
	$\bar{x}$	6,6	4,7	4,6	3,9	4,7	3,5	5,2
P _H	s	2,6	2,8	2,9	3,1	3,2	2,4	2,9

Mittelwert und Standardabweichung der Differenzen
(Versuchspersonen)

		2-1	3-1	4-1	5-1	6-1	7-1
freie	$\bar{x}$	14,3	17,6	25,6	24,1	27,9	11,3
Säure	s	26,0	26,8	29,9	32,4	32,1	22,9
Gesamt-	$\bar{x}$	9,8	6,5	15,2	10,2	16,9	9,8
säure	s	20,9	21,9	22,8	30,1	27,9	20,7
	$\bar{x}$	1,9	2,1	2,7	1,9	3,1	1,4
P _H	s	3,1	3,5	2,8	3,7	3,1	2,5

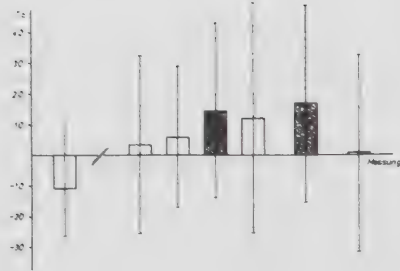


Abb. 6 Mittelwert und Standardabweichung d. freien Säure bei Probanden. Die dunkel getönten Säulen geben den statistisch signifikanten Unterschied gegenüber der Ausgangsmessung für 95 % an.

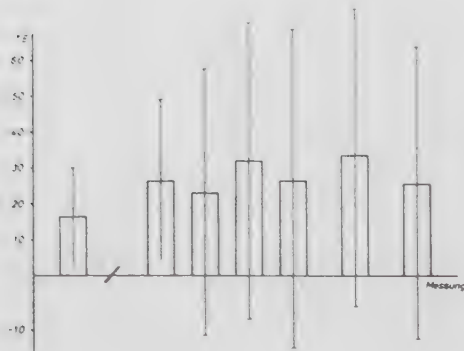


Abb. 7 Mittelwert und Standardabweichung d. Gesamtsäure bei Probanden.

T.E. = Titrationseinheiten

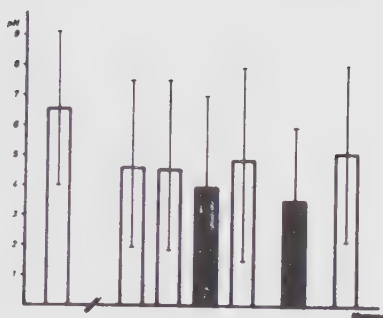


Abb. 8

Mittelwert und Standardabweichung d. p_H bei Probanden.

Die dunkel getönten Säulen geben den statistisch signifikanten Unterschied gegenüber der Ausgangsmessung für 95 % an.

Tab. 7

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-TestVersuchspersonen $n = 10$

n = Anzahl der untersuchten
Magensaftproben
 c = Wert für die Sicherheitsgrenze

95 % $c = 19,5$ 99 % $c = 24,5$

	freie Säure	Gesamtsäure	P_H	freie Säure	Gesamtsäure	P_H	
2 - 1	<u>-13,5</u>	<u>-10,5</u>	<u>-16,5</u>	<u>-13,5</u>	<u>-10,5</u>	<u>-16,5</u>	2 - 1
3 - 1	<u>-17,0</u>	$n=9$ $c=16,5$ <u>-5,5</u>	<u>-16,5</u>	<u>-17,0</u>	$n=9$ $c=20,5$ <u>-5,5</u>	<u>-16,5</u>	3 - 1
4 - 1	$n=9$ $c=16,5$ <u>-18,5</u>	<u>-16,5</u>	$n=9$ $c=16,5$ <u>-19,5</u>	$n=9$ $c=20,5$ <u>-18,5</u>	<u>-16,5</u>	$n=9$ $c=20,5$ <u>-19,5</u>	4 - 1
5 - 1	<u>-17,5</u>	<u>-6,5</u>	<u>-17,0</u>	<u>-17,5</u>	<u>-6,5</u>	<u>-17,0</u>	5 - 1
6 - 1	<u>-19,5</u>	<u>-15,5</u>	$n=9$ $c=16,5$ <u>-19,5</u>	<u>-19,5</u>	<u>-15,5</u>	$n=9$ $c=20,5$ <u>-19,5</u>	6 - 1
7 - 1	$n=9$ $c=16,5$ <u>-12,5</u>	<u>-9,5</u>	<u>-16,5</u>	$n=9$ $c=20,5$ <u>-12,5</u>	<u>-9,5</u>	<u>-16,5</u>	7 - 1

Die einfach unterstrichenen Werte sind statistisch nicht signifikant.

Die zweifach unterstrichenen Werte sind statistisch signifikant.

Die Verteilung der Probanden, deren p_H -Wert im Verlauf der Untersuchung unter 2,2 lag, gibt Abbildung 9 wieder. Gemäß dem Verlauf der Mittelwerte und dem Ergebnis der statistischen Erhebungen, liegt der Gipfel zu Zeitpunkt 4, zu dem 6 Probanden den angegebenen p_H -Wert unterschritten.

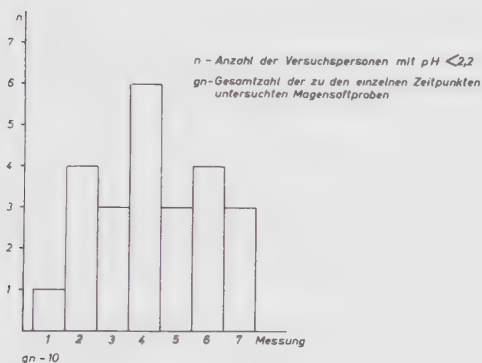


Abb. 9

Anzahl der Versuchspersonen, deren p_H -Wert zu den Messungen 1 - 7 unter 2,2 lag.

Um die Abhängigkeit der Meßergebnisse der Patienten zu den Zeitpunkten ihrer größten Diskrepanz, nämlich Zeitpunkt 1 und 5, zu demonstrieren, wurden für die

Tab. 8 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

(indirekter Vergleich zwischen Patienten und Versuchspersonen zu Ztp. 1 und 5)

n = Anzahl der untersuchten Magensaftproben

c = Wert für die Sicherheitsgrenze

T.E. = Titrationseinheiten

Ztp. = Zeitpunkt

für alle Personen, deren p_H -Wert zu Ztp. 1 über 6 lag

	n	c	bei 95 %	bei 99 %
Patienten	8	18,0	14,0	18,0
Versuchspers. 7		11,0	12,0	-

für alle Personen, die zu Ztp. 1 ein Säuredefizit aufweisen

	n	c	bei 95 %	bei 99 %
Patienten	10	24,5	19,5	24,5
Versuchspers. 9		12,5	16,5	20,5

für alle Personen, deren Gesamtsäure zu Ztp. 1 unter 30 T.E. lag

	n	c	bei 95 %	bei 99 %
Patienten	13	42,5	28,5	35,5
Versuchspers. 9		1,5	16,5	20,5

Werte der freien Säure, der Gesamtsäure und des p_H jeweils ein Diagramm angefertigt. Auf der Abszisse wurden die Meßwerte zu Zeitpunkt 1 aufgetragen, auf der Ordinate die zu Zeitpunkt 5. Zum Vergleich dazu wurden die entsprechenden Meßgrößen der Probanden eingezeichnet.

Im p_H -Punktediagramm (Abb. 10) entstand eine Verdichtung der p_H -Werte derjenigen Patienten, die zum Zeitpunkt 1 über p_H 6 und zum Zeitpunkt 5 unter p_H 3 lagen. Unter Anwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes auf die Differenzen dieser beiden Zeitpunkte bei denjenigen Patienten, deren Ausgangswert über p_H 6 lag, ergab sich ein annähernd signifikanter Unterschied (bei 99% Wahrscheinlichkeit) (Tab. 8).

Das gleiche Diagramm für freie Säure (Abb. 11) zeigt, daß ein großer Anteil der Patienten bei der Ausgangsmessung ein Säuredefizit aufwies. Auch hier zeichnete sich für diese Patienten im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ein Unterschied zwischen Zeitpunkt 1 und 5 ab (bei 99% Wahrscheinlichkeit) (Tab. 8).

Das entsprechende Diagramm für Gesamtsäure (Abb. 12) veranschaulicht graphisch, daß zum Zeitpunkt 1 bei einem großen Anteil der Operierten der Säuregehalt unter 30 Titrationseinheiten (T.E.) lag. Ein Vergleich der Titrationsergebnisse zwischen Zeitpunkt 1 und 5 zeigte, daß der Wert die Sicherheitsgrenze $\pm c$ nicht überschritt (Tab. 8).

Die gleichen statistischen Untersuchungen auf die entsprechenden Werte der Probanden angewandt (zum Zeitpunkt 1 : p_H über 6, Säuredefizit, Gesamtsäure unter 30 T.E.) ließen einen signifikanten Unterschied im Säuregehalt des Magens zwischen dem Ausgangswert und demjenigen zum Zeitpunkt 5 erkennen (Tab. 8). Damit ließ sich ein indirekter Vergleich zwischen Operierten und Gesunden zeigen. Er besagt, daß alle drei Meßgrößen der Patienten am ersten Tag nach dem operativen Eingriff im Vergleich zum Ruhewert deutlich gestiegen waren, daß aber auch bei denjenigen Versuchspersonen, die bei der ersten Messung ein niedriges Säureniveau aufwiesen, ein relativ starker Aciditätsanstieg stattfand.

Ein direkter Vergleich zwischen Patienten und Versuchspersonen ließ sich mit dem Wilcoxon-Test anstellen. (Tab. 9) Er wurde wiederum auf die in den oben geschilderten Punktediagrammen (Abb. 10, 11, 12) sich abzeichnenden Patienten und die entsprechenden Probanden angewandt. Hierbei lagen alle Werte außerhalb des Sicherheitsbereiches $\pm c$.

Tab. 9

Wilcoxon-Test

(direkter Vergleich zwischen Patienten und Versuchspersonen zu Ztp. 1 und 5)

für alle Personen, deren p_H -Wert zu Ztp 1 über 6 lag

Patienten	n = 8		bei 95 %	c = 18,0
Versuchspers.	n = 7	<u>c = 10</u>	bei 99 %	c = 22,0

für alle Personen, die zu Ztp 1 ein Säuredefizit aufwiesen

Patienten	n = 10		bei 95 %	c = 25,0
Versuchspers.	n = 9	<u>c = 23</u>	bei 99 %	c = 32,0

für alle Personen, deren Gesamtsäure zu Ztp 1 unter 30 T.E. lag

Patienten	n = 13		bei 95 %	c = 30,5
Versuchspers.	n = 9	c = 31,5	bei 99 %	c = 38,5

n = Anzahl der untersuchten Magensaftproben

c = Wert für die Sicherheitsgrenze

T.E. = Titrationseinheiten

Ztp = Zeitpunkt

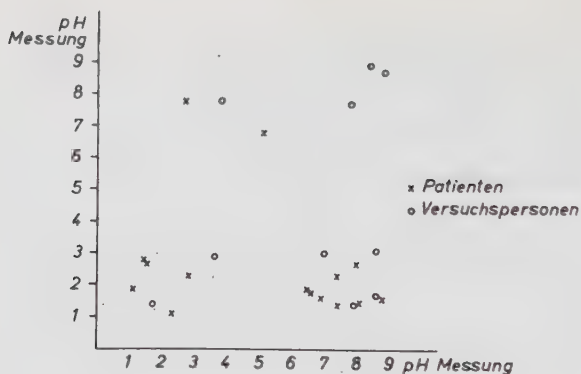


Abb. 10 Punktediagramm: Verteilung von p_H -Werten von Patienten u. Versuchspersonen zu p_H -Ztp 1 und 5

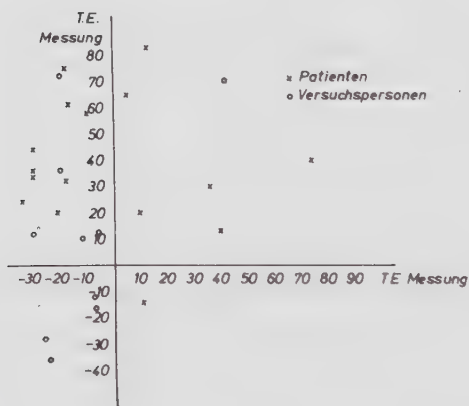


Abb. 11 Punktediagramm: Verteilung der Werte für freie Säure von Patienten und Versuchspersonen zu Ztp 1 und 5

T.E. = Titrationseinheiten

Ztp = Zeitpunkt

Abszisse: Werte der 1. Messung

Ordinate: Werte der 5. Messung

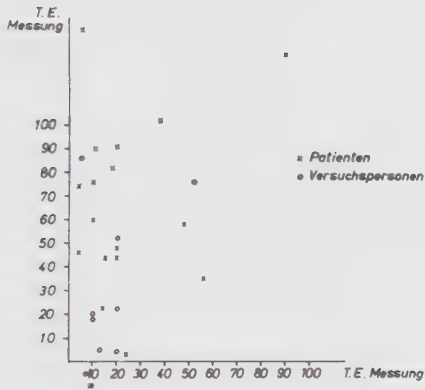


Abb. 12- Punktediagramm: Verteilung der Werte für Gesamtsäure von Patienten und Versuchspersonen zu Ztp 1 und 5

T.E. = Titrationseinheiten

Abszisse: Werte der 1. Messung

Ordinate: Werte der 5. Messung

Abbildung 13 und 14 zeigen in vergleichender Darstellung die Verteilung der untersuchten Magensaftproben auf die p_H -Werte 1 bis 9 zu den einzelnen Zeitpunkten.

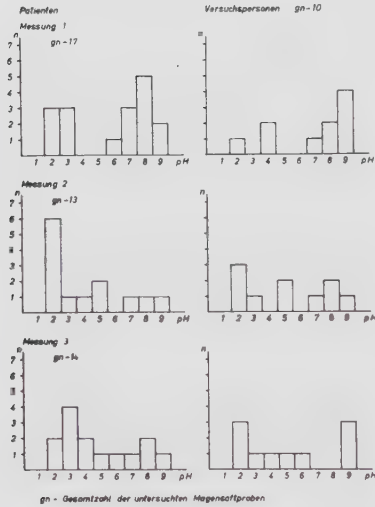


Abb. 13

Anzahl und Verteilung der Magensaftproben
auf p_H -Wert 1 - 9 (Messung 1 - 3)

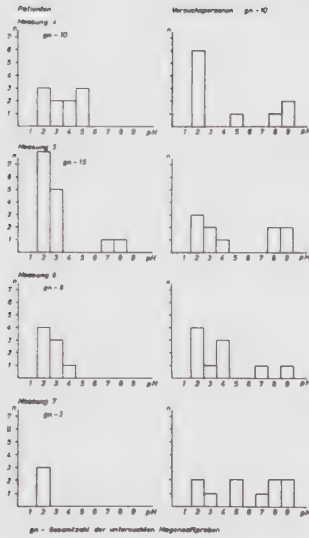


Abb. 14

Anzahl und Verteilung der Magensaftproben
auf p_H -Wert 1 - 9 (Messung 4 - 7)

VIII. Diskussion und Beobachtungen

Bei 19 Patienten wurden prae-, intra- und postoperativ fortlaufend zu 7 verschiedenen Zeitpunkten Magensäureuntersuchungen durchgeführt und insgesamt 266 Einzelmessungen ausgewertet.

Als Vergleich diente eine Gruppe von 10 gesunden Versuchspersonen, deren Gehalt an Magensäure in den gleichen Zeitabständen bestimmt wurde, und die an einem dem Operationstag entsprechenden Tag nüchtern blieben. Die Ergebnisse beruhen auf 210 Einzelmessungen.

Die Messungen des mittels einer Sonde aspirierten Magensaftes sind keine dynamische Untersuchungsmethoden und schließen naturgemäß etliche Fehlerquellen ein, deren Art z.T. den nachfolgenden Betrachtungen vorbehalten werden soll.

Bei 5 Patienten war Blut im Magensaft enthalten. Spuren von frischem Blut können auf Manipulationen mit der Sonde zurückzuführen sein. Bei hämatisiertem Blut muß an eine pathogene Läsion der Magenschleimhaut gedacht werden, vor allem, wenn es zu späteren Zeitpunkten der Messungen auftritt.

Beimengungen von blutigem Sekret können die tatsächlichen Aciditätswerte verfälschen.

Ztp. 1

Bei Patienten und Versuchspersonen ergab der Ruhewert in der Mehrzahl der Fälle ein Säuredefizit. Nach NOR-PTH und HENNING ist im Nüchternsaft normalerweise kaum freie Säure enthalten. p_H -Werte im alkalischen Bereich und hohes Säuredefizit lassen aber an eine durch Ekel vor dem Schlauchschlucken vermehrte Mucinproduktion denken.

Ztp. 2

In den Befunden konnte eindeutig ein Aciditätsanstieg nach Narkoseeinleitung gesichert werden, einem Zeitpunkt also, zu dem der chirurgische Eingriff noch nicht begonnen hatte. Es ist daher anzunehmen, daß die Veränderungen aus den Komponenten der psychischen Belastung des Patienten vor der Operation und aus den physiko-chemischen Einwirkungen der Prämedikation und Narkose resultiert.

Bemerkenswert ist, daß sich trotz sekretionshemmender Mittel, wie Atropin, eine Aciditätssteigerung einstellt. Nach KUSCHINSKY und MØLLER findet man bei Gaben von Atropin neben der verminderten Sekretion eine erhöhte Konzentration an Salzsäure im Magen. Mit einer vagus-blockierenden Wirkung ist nach GOODMAN u. GILMAN nur bis zu 45 Minuten nach der Injektion zu rechnen. Pethidin und Muskelrelaxantien sind geeignet, über eine

Histaminfreisetzung die Magensäureproduktion anzuregen und zu unterhalten.

Halothan wirkt im Sinne einer Vagusstimulation. ROTT-HOFF et al. vertraten die Meinung, daß Art und Dauer der Narkose keinen Einfluß auf die pathologischen Veränderungen im Magen-Darm-Trakt nähmen.

Der Anstieg der Säurewerte nach Narkoseeinleitung entspricht den Beobachtungen von KONRAD u. SCHMITZ, GECK und RIDDERS.

Ztp. 3

Vor Ausleitung der Narkose ließen die Mittelwerte aller Operierten und der Verlauf der Säurewerte einzelner Patienten einen verminderten Säuregehalt im Vergleich zu der vorangegangenen Messung erkennen. Der Säureabfall kann in dem Reflux von Duodenalinhalt eine Erklärung finden, was bei den Cholecystektomien als besonders naheliegend erscheint. Die Differenzen der Meßwerte zum Ausgangswerte konnten statistisch nicht erhärtet werden.

Ztp. 4

Ein leichter Säureanstieg erfolgte bei den Patienten am Abend des Operationstages.

WOLF und WOLFF schilderten ein Sistieren der Magensaftproduktion bei Kälteeinwirkungen an einem Patienten,

der durch eine operativ angelegte Magenfistel nach einer Oesophagusatresie diesen Beobachtungen besonders zugänglich war.

Auch WANGENSTEEN bestätigte dieses Phänomen an Tierversuchen.

Einstimmig wurde ein reaktiver steiler Anstieg der Säureproduktion nach Wiedererwärmung beschrieben. Bei Patienten, die in Hypothermie operiert werden, könnte ein Abfall der Aciditätswerte in dieser Richtung gedeutet werden. Aber auch nach anderen größeren chirurgischen Eingriffen kann eine relative Abkühlung eintreten, auf die die Magendrüsen mit einer verminderten Sekretion reagieren (siehe Meßergebnisse zu Ztp. 3). Ob der leichte Säureanstieg, der am Abend des Operationstages bei Patienten der vorliegenden Untersuchungen erfolgte, als reaktiv zu bezeichnen ist, mag dahingestellt bleiben. Zumindestens waren Aciditätsschwankungen ähnlichen Ausmaßes auch bei den Probanden nachzuweisen.

Ztp. 5

Der markanteste Anstieg der Magensäure wurde am 1. Tag nach der Operation festgestellt. Ob er nach diesem Zeitraum noch in Bezug zu setzen ist zu der oben diskutierten möglichen Abkühlung und damit als reaktiv bezeichnet werden kann, kann hier nicht entschieden werden.

Sicher fand die Einheit der Operation als Stress ihren Niederschlag in diesem Gipfel der Aciditätswerte, der damit auch die Befunde von GECK, RIDDER, KONRAD und SCHMITZ bestätigte.

Die auf jeden größeren chirurgischen Eingriff folgende mehr oder weniger ausgeprägte Magen-Darm-Atonie mag mit zu diesem Bild beitragen. Die Stagnation des Mageninhaltes, die zu einer Säuresekretion anregt, und die mangelnde Neutralisation bei der postoperativ eingehaltenen Nahrungskarenz sind Momente, die mit berücksichtigt werden müssen.

Ztp. 6

Auch am 2. Tag p. Op. zeigte sich ein hoher Säuregehalt im Magensaft der Operierten

Ztp. 7

Die Magensaftproben der einzelnen Patienten wiesen ein stark saures Verdauungsmilieu auf. Die Meßergebnisse konnten statistisch nicht gesichert werden, da auffallend häufig kein Magensaft aspiriert werden konnte.

Wie man bei einem Patienten mit einer langjährigen Magenfistel beobachtet hat, gelang es stets ohne Schwierigkeiten, Magensaft zu gewinnen, wenn das Magenschleimhautrelief mit Hilfe einer aufblasbaren Ballonsonde entfaltet wurde und nicht mehr aufeinander lag. Nach

Entfernung des Ballons sammelte sich der Magensaft in den Nischen und Tälern zwischen den Rugae und entzog sich damit u.U. der Aspiration (WOLF und WOLFF).

Warum diese mögliche Schwierigkeit gerade bei dieser Messung besonders deutlich werden könnte, ist nicht geklärt. Um diesen Zeitpunkt mag die Magenwandmuskulatur den nach der Operation aufgehobenen Eigentonus wiedergewonnen haben, mit dem eine ausgeprägtere Schleimhautfaltung zustandekommt.

Der Kurvenverlauf der Versuchspersonen verhielt sich unauffälliger. Lediglich ein Säureanstieg am Abend des Nüchterntages war bemerkenswert. In ihm äußerte sich vermutlich eine durch die Nahrungskarenz bedingte Hypoglykämie, die - wie im Schrifttum nachgewiesen (KATSCH und PICKERT) - eine Hyperacidität zur Folge haben kann. Diesem Faktor ist bei den Patienten nicht allzu große Bedeutung beizumessen, da der Blutzuckerhaushalt durch die routinemäßig angelegten Infusionen von Blut oder physiologischen Zuckerlösungen nicht merklich beeinträchtigt werden dürfte.

Will man den postoperativ nachgewiesenen Säureanstieg deuten und in Beziehung zu den in den vorangegangenen Kapiteln genannten Theorien setzen, so ergeben sich folgende Überlegungen.

Wie bereits erläutert, führt die Ausschüttung von ACTH und Cortison zu einer Sekretionssteigerung im Magen, durch die Erosionen und Blutungen verursacht werden. Versuche und Beobachtungen, die zu dieser Annahme führten, beruhten aber durchweg auf langfristigen Behandlungen mit ACTH oder Nebennierenrindenpräparaten. Ob dieser Mechanismus auch in akut auftretenden Stress-Situationen wirksam wird, ist nicht nachgewiesen. Der während und nach der Operation spontan eintretende Aciditätsanstieg und die innerhalb kürzester Zeit entstehenden Magen- und Duodenal-Schleimhautblutungen und -ulcera sind nach den vorliegenden Literaturstellen nur schwer in Einklang mit dieser Theorie zu bringen. Die diesbezüglichen Aussagen mögen für chronische Stresseinwirkungen Gültigkeit besitzen (Versuche bestätigen die retardiert einsetzende Säuresekretion nach Reizung des hinteren Hypothalamus).

Eine Reihe von Autoren halten den generalisierten Schock verantwortlich für die intestinalen Blutungen nach der Operation, der häufig klinisch unerkannt bleibt (BISCHOF, GRIFFIN, GIESELER, Mc DONNELL, BODECHTEL, ROTTHOFF, HERBUT). Nach LILLEHEI äußert er sich besonders im oberen Verdauungstrakt in einer Gefäßkonstriktion, die zu einer Mangeldurchblutung führt. In seinem irreversiblen Stadium zeichnet er sich durch Gefäßparalyse aus, die dann das Bild der erweiterten Gefäße sowie das der

Stase und des Sludge-Syndroms bietet. Betrifft dieser Zustand nicht nur eine umschriebene Stelle, sondern - wie beim generalisierten Schock - die Blutversorgung des ganzen oberen Verdauungstraktes, so ergibt sich daraus eine Diskrepanz zu der peptischen Entstehung der postoperativen Magengeschwüre. Wie in Kapitel IV dargestellt, ist die Bildung von HCl im Magen ein Energie fordernder Prozeß, der nur durch eine ausreichende Blut- bzw. Sauerstoffzufuhr garantiert wird. Ist diese durch Vasokonstriktion und später einsetzende Paralyse nicht gewährleistet, kommt die Säuresekretion zum Erliegen. Damit könnte die Forderung, daß die Einwirkung der Salzsäure bei der Entstehung der pathologischen Schleimhautveränderungen ein ausschlaggebendes Element ist, nicht aufrecht erhalten werden.

Die gleichen Überlegungen ergeben sich aus der Theorie BISCHOFFS, der akute Magen-Darm-Blutungen im Zusammenhang mit akut auftretenden Lungenödem beschreibt. Nach seiner Auffassung wird dem rechten Herzen durch die im Schock auftretende Vasokonstriktion vermehrt Blut zugeführt. Das linke Herz kann das erhöhte Angebot nicht gegen den Widerstand in der Peripherie auswerfen. Dadurch kommt es zur Stauung im kleinen Kreislauf und zum Lungenödem. Aus diesem resultiert eine Einflußstauung im großen Kreislauf und eine Hypoxämie. Diese beiden Faktoren hält BISCHOFF für wesentlich bei der Pathogenese des Magen- und Duodenal-Geschwürs.

Der postoperativ auftretende Aciditätsanstieg steht aber damit im Widerspruch, wie auch die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit beweisen.

Einleuchtender erscheint daher in diesem Zusammenhang seine zweite Theorie. Nach ihr kommt es nach Verletzungen zur Freisetzung von Gewebsthrombokinasen, in deren Gefolge Mikroembolien in den kleinen Gefäßen entstehen. Werden davon die Mesenterialgefäße betroffen, so bilden sich umschriebene ischämische Bezirke, die im oberen Verdauungskanal Erosionen und Nekrosen hervorrufen können, die durch die ätzende Wirkung des Magensaftes in ihrer Entstehung begünstigt werden.

Das histologische Bild von nekrotisch verschlossenen Kapillaren kann aber auch sekundär durch die Arrosion vom Magenlumen her entstanden sein.

FRIESEN erzeugte bei mit Dicumarol behandelten Hunden ebenfalls Ulcera. Damit wird gezeigt, daß Gefäßembolien keine unbedingte Voraussetzung für die Entstehung von Magen-Darm-Geschwüren sind.

Eine vagoton bedingte Hypermotilität, die sekundär eine Mangeldurchblutung hervorrufen kann, erscheint bei den Gaben von gemeinhin als Vagolytika bezeichneten Medikamenten und der vielfach bestätigten postoperativ einsetzenden Atonie des Magen-Darm-Traktes auf den ersten Blick nicht sehr wahrscheinlich. Man muß aber in Betracht

ziehen, daß die Vagus-blockierende Wirkung von Atropin in Dosen von 0,4 - 0,6 mg nur etwa 45 Minuten anhält (GOODMAN und GILMAN) und daß eine Atonie stets in einem Mißverhältnis von Vagus und Sympathikus begründet ist (KILLIAN und WEESE).

Naheliegender wäre es, eine durch erhöhten Sympathikotonus ausgelöste Vasokonstriktion anzunehmen, die auch lokal begrenzt wirksam werden kann.

DRAGSTEDT lehnte die vasculäre Theorie mit der Begründung ab, daß nach lokaler Excision von Duodenalulcera Rezidive auftraten und Gefäßschäden pathologisch-anatomisch nicht gesichert werden konnten.

Die nach Anaesthesie und Operation einsetzende Aciditätssteigerung, die durch die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit belegt werden konnte, legt die Vermutung nahe, daß die Magensäure ein entscheidender Faktor bei den "Stress" bedingten Erosionen und Ulcera des Magens und Zwölffingerdarmes ist. Ebenso spricht das anhaltend hohe Säureniveau an den drei postoperativen Tagen für diese These, besonders auch im Hinblick auf die Beobachtung einiger Autoren, nach der die Schleimhautblutungen in diesem Zeitraum gehäuft auftreten. Vielfach wurde bestätigt, daß die Leersekretion hochaciden Magensaftes auch gesunde Duodenal- und Magenschleimhaut anzudauern vermag (DRAGSTEDT 1954, BÜCHNER).

Die erhöhte Säurekonzentration, die nach Gaben von Atropin gefunden wurde, läßt neben dem neuralen Mechanismus auch an eine gesteigerte Aktivität des Antrums denken, das mittels seiner Gastrinstimulation, vagusunabhängig reagiert.

Sicher kann man bei der Genese der postoperativ entstehenden Blutungen und Ulcera nicht isoliert einen Mechanismus verantwortlich machen. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin und erbringen mittels statistisch gesicherter Untersuchungen den Beweis für einen Säureanstieg in der postoperativen Periode. Damit kann bei der Ätiologie des Stress-Ulcus dem Magensaft eine ausschlaggebende Bedeutung beigemessen werden.

IX. Zusammenfassung

Im Hinblick auf die vielfach beschriebenen Ulcerationen im Bereich des Magens und Duodenums, die postoperativ auftreten, wurden Magensäureuntersuchungen an 19 chirurgischen Patienten (von insgesamt 60 untersuchten) ausgewertet. Die Messungen erfolgten zu 7 verschiedenen Zeitpunkten, prae-, intra- und postoperativ.

Als Vergleich diente eine Gruppe von gesunden Versuchspersonen. Die Entnahme des Mageninhaltes wurde in den gleichen Zeitabständen durchgeführt. An einem dem Operationstag der Patienten entsprechenden Tag blieben die Probanden nüchtern.

Mit Hilfe von 266 Einzelmessungen und statistischer Tests wurde bei den Patienten ein Aciditätsanstieg am Ende des chirurgischen Eingriffes und an den drei postoperativen Tagen gesichert. Den stärksten Säuregehalt wies der Magensaft am ersten Tag nach der Operation auf.

Die Aciditätsschwankungen bei den Probanden waren geringer und konnten nur am Abend des Nüchterntages in ihrer Differenz zum Ausgangswert statistisch erfaßt werden.

Der nach der heutigen Auffassung wahrscheinliche Bildungsmechanismus der Magensäure wurde kurz dargestellt.

Theorien zum Entstehungsmodus der Magen-Darm-Ulcera, vor allem die hormonale und neurale, wurden anhand von Literaturstellen angeführt und exogene und endogene Einflüsse, die zur Auslösung dieser postoperativen Komplikation geeignet sind, erörtert.

In der Diskussion wurden die eigenen Untersuchungsergebnisse zu den Theorien und Befunden anderer Autoren in Beziehung gesetzt und abgehandelt.

Wir kamen zu dem Schluß, daß erhöhte Aciditätswerte des Magensaftes bei der Genese von Ulcera eine ausschlaggebende Rolle spielen. Nach den Befunden dieser Arbeit bewirken Narkose und chirurgischer Eingriff einen deutlichen Säureanstieg. Anaesthesie und Operation können demnach die Entstehung von Stress-Ulcera begünstigen.

X. Literaturverzeichnis

AAGAARD, P., M. ANDREASSEN and T. SCHIODT:

Development of Peptic Ulcers during Treatment
with Corticosteroids.

Acta chir. scand. 116, 423-428 (1959)

BARTH, L. u. M. MEYER:

Moderne Narkose. Theorie und Praxis der Routine-
verfahren.

Stuttgart 1965²

BISCHOF, W.:

Zur Entstehung des "neurogen" ausgelösten akuten
Lungenödems und der akuten Magen-Darm-Blutungen.
Hefte zur Unfallheilkunde

Berlin-Heidelberg-New York 1965, Heft 82

BODECHTEL, G.:

Zur Klinik des vegetativen Nervensystems.

Arch. klin. Med. 195, 57 (1949)

BÜCHNER, F.:

Über den heutigen Stand der Lehre von der Patho-
genese des peptischen Geschwürs.

Langenbeck's Arch.klin.Chir. 267, 302-318 (1951)

CHALFEN, S.S.:

Die Sekretion des Magens während der Nacht.

Arch. Verdauungs. Krxh. (Berlin) 47, 106-109 (1930)

CUSHING, H.:

Peptic Ulcers and the Interbrain.

Surg. Gyn. Obstetr. (Chicago) 55, 1-34 (1932)

DAVENPORT, H.W.:

Substrate and Oxygen Consumption During Gastric
Secretion.

Fed. Proc. 11, 715 (1952)

DAVIES, R.E.:

Hydrochloric Acid Production by Isolated Gastric
Mucosa.

Biochem. J. 42, 609 (1948)

DEMLING, L. u. J. ZACH:

Durchblutung, Temperatur und Säurebildung des Magens.

Klin. Wschr. 32, 1056-1057 (1954)

Mc DONNELL, W.M.V. and J.F. Mc CLOSKEY:

Acute Peptic Ulcers as a Complication of Surgery.

Ann. Surg. 137, 67-73 (1953)

DRAGSTEDT, L.R., H.A. OBERHELMAN and S.O. EVANS:

Antrum Hyperfunction and Gastric Ulcer.

Ann. Surg. 140, 396 (1954)

FLETCHER, D.G. and H.N. HARKINS:

Acute Peptic Ulcer as a Complication of Major
Surgery, Stress or Trauma.

Surgery 36, 212-216 (1954)

FRENCH, J.D., R.L. LONGMIRE, R.W. PORTER and H.J. MOVIOUS:

Extravagal Influences on Gastric Hydrochloric
Acid Secretion Induced by Stress Stimuli

Surgery 34, 621 (1953)

FREY, R., W. HÜGIN u. O. MAYRHOFER:

Lehrbuch der Anaesthesiologie.

Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

FRIESEN, S.R.:

The Genesis of Gastroduodenal Ulcer Following Burns.
Surgery 28, 123-158 (1950)

GECK, B.:

Das Verhalten des Magensaftes bei Herzoperationen
in Hypothermie, bei Operationen der großen Gefäße,
bei Eingriffen an Lungen, Mediastinum und Zwerch-
fell, sowie bei Operationen des Abdomens, der
Haut und der Extremitäten.

Med. Diss. Düsseldorf 1962

GIESELER, H.:

Die Enterocolitis acuta als postoperative
Komplikation.

Langenbeck's Arch. klin. Chir. 300, 137-158 (1962)

GILBERT, J.W. and A.G. MORROW:

Gastrointestinal Bleeding after Cardiovascular
Operations in Children.

Surgery (St. Louis) 47, 4, 685-690 (1960)

GOLDFARB, J. and H.C. SALTZSTEIN:

Massive Hemorrhage from Peptic Ulcer Following
Operation or Trauma.

Gastroenterology 31, 525-529 (1956)

GOODMAN, L.S. and A. GILMAN:

The Pharmacological Basis of Therapeutics.

New-York - London- Toronto 1965

GRAY, S.J., J.A. BENSON, R.W. REIFENSTEIN and H.M. SPIRO:

Chronic Stress and Peptic Ulcer. Effect of Corti-
cotropin (ACTH) and Cortisone on Gastric Secretion.

J.Amer. Med. Ass. 147, 1529-1537 (1951)

GRAY, S.J., C. RAMSEY, R.W. REIFENSTEIN and J.A. BENSON:
The Significance of Hormonal Factors in the
Pathogenesis of Peptic Ulcer.
Gastroenterology 25, 156-172 (1953)

GRIFFIN, B.G., L.R. LAWSON and D.E. MOORE:
Stress Ulceration of the Gastroduodenal Tract.
Gastroenterology 32, 404-412 (1957)

HAMPERL, H.:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und patho-
logischen Anatomie.
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960^{24/25}

HEINZ, E.:
Grundmechanismus der Magensäuresekretion und deren
Regulation.
Klin. Physiol. I, 2, 185-202 (1960)

HENNING, N. u. L. NORPOTH:
Untersuchungen über die sekretorische Funktion
des Magens während des nächtlichen Schlafes.
Arch. Verdauungs. Krkh. 53, 64-87 (1933)

HERBUT, P.A.:
Acute Peptic Ulcers Following Distant Operations.
Surg. Gyn. Obstetr. (Chicago) 80, 410-415 (1945)

HIRSCHOWITZ, B.J., D.H.P. STREETEN and J.A. LONDON:
Effects of Eight-Hour Intravenous Infusions of
ACTH and the Adrenocortical Steroids in Normal Man.
I. Basal Gastric Secretion and Plasma and Urinary
Pepsinogen.
J. Clin. Invest. 36, 1171-1182 (1957)

HOCHREIN, M. u. J. SCHLEICHER:

Magentemperatur und Magenacidität.
Dtsch. med. Wschr. 13/16, 161 (1948)

HOLLANDER, F.:

Gastric Secretion of Electrolytes.
Fed. Proc. 11, 706 (1952)

JANOWITZ, H.D. and F. HOLLANDER:

Relation of Uropepsinogenexcretion to Gastric
Pepsinsecretion in Man.
J. appl. Physiol. 4, 53 (1951)

KARLSON, P.:

Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Stuttgart 1961

KATSCH, G. u. H. PICKERT:

Handbuch der inneren Medizin.
III. Bd. /1. Teil Verdauungsorgane.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953

KILLIAN, H. u. H. WEESE:

Die Narkose.
Stuttgart 1954

KONRAD, R.M. u. Th. SCHMITZ:

Das Verhalten des Magensaftes während operativer
Eingriffe (mit besonderer Berücksichtigung der
Herzchirurgie).
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 300, 559-569 (1962)

KONRAD, R.M. u. J. WEDELL:

Das akute postoperative Magen-Duodenalgeschwür
mit besonderer Berücksichtigung des Ulcus post-
operativum nach cardiovaskulären Eingriffen.
Dtsch. med. Wschr. 89, 616-625 (1964)

KUSCHINSKY, G. u. H. LÜLLMANN:

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Stuttgart 1964

LEHNARTZ, E.:

Einführung in die chemische Physiologie.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959

LEUTHART, F.:

Lehrbuch der physiologischen Chemie.
Berlin 1963

LILLEHEI, R.C.:

Wesen des irreversiblen Schocks: Seine Beziehungen
zu den Veränderungen im Bereich des Darmes.
Schock-Symposium Euler und Bock
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962

MEARS, F.B.:

Autopsy Survey of Peptic Ulcer Associated with
other Diseases.
Surgery 34, 640-654 (1953)

MERENDINO, K.H.:

Pharmacological Aspects of Gastric Secretion.
Gastroenterology 10, 504-539 (1948)

MERTEN, R. u. U. KLEFFNER:

Über die Störung der Ferment- und Säureproduktion
im Magen, ihre diagnostische Erfassung und therapeutische Beeinflussung.

Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. 10, 159-173
(1950)

MÖLLER, K.O.:

Pharmakologie

Basel 1953

NORDGREN, B. and K.J. ÖBRINK:

The Effect of a Vasodilatator (Priscol) on the
Gastric Secretion.

Acta physiol. scand. 37, 177-184 (1956)

PENNER, A. and A. BERNHEIM:

Acute postoperative Exophageal, Gastric and Duodenal
Ulcerations.

Arch. Path. 28, 129 (1939)

PETERS, R.M. and N.A. WOMACK:

Hemodynamics of Gastric Secretion.

Ann. Surg. 148, 537 (1958)

PFANZAGL, J.:

Allgemeine Methodenlehre der Statistik I,II
Sammlung Göschen, Bd. 746/746a, Bd. 747/747a
Berlin 1964

Berlin 1962

REIN, H. u. M. SCHNEIDER:

Lehrbuch der Physiologie

Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956¹²

REITTER, H.:

Altes und Neues über das Magen-Zwölffingerdarm-
Geschwür.

Dtsch. med. Wschr. 81, 470-474 (1956)

REMÉ, H.:

Neuere chirurgische Experimente zum Problem des
peptischen Geschwürs.

Langenbeck's Arch. klin. Chir. 267, 357 (1951)

RIDDERS, K.:

Das Verhalten der Magensaftsekretion bei Operationen
von Mitralvitien und Eingriffen mit der Herzlungen-
maschine, sowie vergleichende Untersuchungen bei
coffeinstimulierten Magensäften.

Med. Diss. Düsseldorf 1962

ROTTHOFF, F., R.M. KONRAD u. K.H. WILLMANN:

Akute Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre nach
Thoraxeingriffen.

Langenbeck's Arch. klin. Chir. 290, 31-38 (1958)

SELYE, H.:

Gastro-Intestinal Diseases of Adaptation (in
Annual Report on Stress)

Montreal, Canada 1951

SELYE, H.:

Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom.
Stuttgart 1953

STONE, C.T.:

The Nature of the Peptic Ulcer Problem.

J. Amer. med. Ass. 150, 1655-1660 (1952)

STURM, A.:

Die biphasischen Innervationsstörungen der Magenwand beim Ulcus ventriculi.

Dtsch. med. Wschr. 13/16, 158 u. 211 (1948)

WACHSMUTH, W.:

Zur Frage der profusen, neurovasculär bedingten Schleimhautblutungen.

Langenbeck's Arch. klin. Chir. 274, 490-509 (1953)

WANGENSTEEN, O.H.:

The Ulcer Problem.

Canad. Med. Ass. J. 53, 309-331 (1945)

WANGENSTEEN, O.H., P.A. SALMON, W.O. GRIFFIN, J.R.S.

PATERSON and F. FATTAH:

Studies of Local Gastric Cooling as Related to Peptic Ulcer.

Ann. Surg. 150, 346 (1959)

WANKE, M.:

Die Begleitmuskelfasern der Magengefäße und ihre Bedeutung für die Pathogenese des Ulcus ventriculi.

Langenbeck's Arch. klin. Chir. 300, 166-186 (1962)

WESTPHAL, O., O. LÜDERITZ u. W. KEIDERLING:

Der Uropepsintest zur Ermittlung der Aktivitätsänderungen des Hypophysen-Nebennieren-Systems.

Symposium, Zürich, 30.9. - 2.10.1951

Basel 1952

WINIWATER, R.J. v.:

Über Magendarmblutungen nach Operationen.

Langenbeck's Arch. klin. Chir. 95, 161 (1911)

WOLDMAN, E.E.:

Acute Ulcers of the Upper Gastrointestinal Tract.
J. Amer. med. Ass. 149, 984-987 (1952)

WOLF, S. and H.G. WOLFF:

Human Gastric Function (An Experimental Study of
a Man and His Stomach).
Oxford 1947

ZAVIDSKAJA, J.S.:

Zentrale Wirkung von Arzneimitteln auf die Dys-
trophie der Magenwand.
Farmakol. i. toksikol. Moskva 25, 266-269 (1962)

ZICHA, L., F. SCHEIFFARTH, E. SCHMID u. M. ENGELHARDT:
Corticoide und neutrale 17-Ketosteroide im Magen-
saft vor und nach Histaminbehandlung.
Dtsch. Arch. klin. Med. 206, 415-425 (1960)

ZUBIRAN, J.M., A.E. KARK, A.J. MONTALBETTI, C.J.L.
MOREL and L.R. DRAGSTEDT:

Peptic Ulcer and the Adrenal Stress Syndrom.
Arch. Surg. Chicago 65, 809-815 (1952)

XI. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

- Tab. 1: Dosen der zur Prämedikation und Narkose
angewandten Mittel
- Tab. 2: Einzeln aufgeführte Säurewerte von 19 Patienten
- Tab. 3: Mittelwert und Standardabweichung bei Messungen
an Patienten
Mittelwert und Standardabweichung der Differenzen
- Tab. 4: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Patienten)
- Tab. 5: Einzeln aufgeführte Säurewerte von 10 Probanden
- Tab. 6: Mittelwert und Standardabweichung bei Messungen
an Versuchspersonen
Mittelwert und Standardabweichung der Differenzen
- Tab. 7: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Versuchspersonen)
- Tab. 8: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (indirekter Ver-
gleich zwischen Patienten und Versuchspersonen)
- Tab. 9: Wilcoxon-Test

- Abb. 1: Anzahl und Zeitpunkt des Auftretens von blutigem und galligem Sekret
- Abb. 2: Mittelwert und Standardabweichung der freien Säure (Patienten)
- Abb. 3: Mittelwert und Standardabweichung der Gesamtsäure (Patienten)
- Abb. 4: Mittelwert und Standardabweichung des p_H -Wertes (Patienten)
- Abb. 5: Anzahl der Patienten, deren p_H -Wert zu den Messungen 1 - 7 unter 2,2 lag
- Abb. 6: Mittelwert und Standardabweichung der freien Säure (Probanden)
- Abb. 7: Mittelwert und Standardabweichung der Gesamtsäure (Probanden)
- Abb. 8: Mittelwert und Standardabweichung des p_H -Wertes (Probanden)
- Abb. 9: Anzahl der Versuchspersonen, deren p_H -Wert zu den Messungen 1 - 7 unter 2,2 lag.
- Abb. 10: Punktediagramm: p_H -Wert
- Abb. 11: Punktediagramm: freie Säure
- Abb. 12: Punktediagramm: Gesamtsäure
- Abb. 13: Anzahl und Verteilung der Magensaftproben auf p_H -Wert 1 - 9 (Messung 1 - 3)
- Abb. 14: Anzahl und Verteilung der Magensaftproben auf p_H -Wert 1 - 9 (Messung 4 - 7) (Pat. u. Prob.)

L e b e n s l a u f

Am 1. März 1939 wurde ich, Marlis Ellger, als Tochter des Rechtsanwaltes und Notars Joachim Ellger und seiner Ehefrau Vilma, geb. HÜhn, in Berlin geboren.

Ab Herbst 1945 besuchte ich in Weimar die Grundschule und ab Ostern 1950 die höhere Schule in Dortmund. Im März 1959 bestand ich an dem neusprachlichen Käthe-Kollwitz-Gymnasium das Abitur.

Anschließend belegte ich für zwei Semester die Fächer Germanistik und Geschichte an der philosophischen Fakultät der Universität München.

Im Wintersemester 1960/61 begann ich das Studium der Medizin in Münster. Nach bestandenem Vorphysikum im Sommersemester 1961 setzte ich mein Studium an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz fort und absolvierte nach drei weiteren Semestern im April 1963 das Physikum. Mit Ausnahme des zweiten klinischen Semesters, das ich an der Freien Universität in Berlin studierte, blieb ich in Mainz immatrikuliert und legte hier im Juli 1966 das Staatsexamen ab.

Seit August 1966 bin ich als Medizinalassistentin bei Herrn Prof. Dr. R. Frey im Institut für Anaesthesiologie tätig.

Herrn Professor Dr. R. Frey möchte ich für die
Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. M. Halmágyi,
der mir bei der Durchführung der Arbeit wertvolle
Anregungen gab.

Herrn Dr. Überla danke ich für die Beratung in
Fragen der Statistik.

